

**ACYLPYRROLE-ALKANOIC ACIDS AND INDOLE-2-ALKANOIC ACIDS PLUS
THEIR DERIVATIVES FOR USE AS INHIBITORS OF PHOSPHOLIPASE A2**

Patent number: WO9513266
Publication date: 1995-05-18
Inventor: LEHR MATTHIAS (DE)
Applicant: MERCKLE GMBH CHEM PHARM FABRIK (DE); LEHR
MATTHIAS (DE)
Classification:
- international: C07D207/32; C07D207/34; C07D209/42; C07D401/06;
C07D487/04; A61K31/40; A61K31/405
- european: C07D209/42; C07D401/06; C12N9/99
Application number: WO1994DE01121 19940920
Priority number(s): DE19934338770 19931112

Also published as:

 DE4338770 (A1)

Cited documents:

 EP0397175
 EP0049999
 EP0114632
 WO8806885
 EP0377539
more >>

Report a data error here

Abstract of WO9513266

The invention concerns novel acylpyrrole-alkanoic acid derivatives and indole-2-alkanoic acid derivatives of general formula (I), plus their salts and esters, and the pharmaceutical use of such compounds. The compounds described are potent inhibitors of phospholipase A2 and thus usable in the prevention and/or treatment of ailments caused or aggravated by increased activity of phospholipase A2, such as inflammation, pain, fever, allergies, asthma, psoriasis and endotoxin shock.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



71 Anmelder:
Lehr, Matthias, Dr., 81377 München, DE

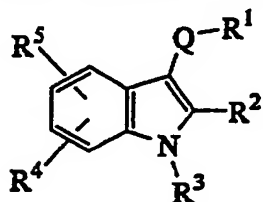
74 Vertreter:
Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.; Keller, G.,
Dipl.-Biol.Univ. Dr.rer.nat., 80538 München; Riederer
Frhr. von Paar zu Schönau, A., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 84028 Landshut

72 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Indol-2-alkansäuren und ihre Derivate als Hemmstoffe der Phospholipase A₂

57 Die Erfindung betrifft Indol-2-alkansäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel:



worin

R¹ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Arylalkenyl- oder Arylalkinylgruppe bedeutet,
R² eine Alkansäure, Alkensäure oder eine 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl-, 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl-alkyl- oder 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl-alkenylgruppe bedeutet,
R³ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Arylalkenyl- oder Arylalkinylgruppe bzw. eine hydroxy-, thiol-, amino-, acyloxy-, acylthio- oder acylaminosubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Arylalkenyl- oder Arylalkinylgruppe bedeutet,
R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander Halogen, Alkyl, Alkoxy, Nitro, Cyano etc. bedeuten,
Q eine Carbonyl-, Methylene-, CHNHCO-R⁸-Gruppe, wobei R⁸ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Arylalkenyl- oder Arylalkinylgruppe sein kann, bedeutet,
und deren Anwendung in der Pharmazie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Hemmstoffe der

Phospholipase A₂ und daher brauchbar zur Prävention und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine erhöhte Aktivität der Phospholipase A₂ verursacht bzw. mitverursacht werden, wie Entzündungen, Allergien, Asthma, Psoriasis und Endotoxinschock.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Indol-2-alkansäuren und deren Derivate, welche das Enzym Phospholipase A₂ hemmen. Die Verbindungen sind geeignet als Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms verursacht bzw. mitverursacht werden, wie zum Beispiel Entzündungen, Allergien, Asthma, Psoriasis und Endotoxinschock. Die Erfindung betrifft ferner Methoden zur Darstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutische Mittel, die diese Verbindungen enthalten.

Hintergrund der Erfindung

Es ist bekannt, daß die Phospholipase A₂ hydrolytisch die Esterbindung in 2-Position von Membranphospholipiden spaltet, wobei freie Fettsäuren, hauptsächlich Arachidonsäure, und Lyso-Phospholipide entstehen.

Die freigesetzte Arachidonsäure wird über den Cyclooxygenase-Weg zu den Prostaglandinen und Thromboxanen sowie über die Lipoxygenase-Wege zu den Leukotrienen und anderen hydroxylierten Fettsäuren metabolisiert. Die Prostaglandine sind an der Entstehung des Schmerzes und des Fiebers sowie an entzündlichen Reaktionen wesentlich beteiligt. Leukotriene sind wichtige Mediatoren bei Entzündungsprozessen und bei anaphylaktischen und allergischen Vorgängen (Forth et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie BI Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich 1987).

Die durch die Phospholipase A₂ gebildeten Lyso-Phospholipide besitzen zellschädigende Eigenschaften. Lyso-Phosphatidylserin führt zur Freisetzung des an allergischen Prozessen beteiligten Histamins (Moreno et al. Agents Actions 1992, 36, 258). Lyso-Phosphatidylcholin wird darüberhinaus zum plättchenaktivierenden Faktor (PAF) metabolisiert, der ebenfalls ein wichtiger Mediator z. B. bei Entzündungen ist.

Da die Phospholipase A₂ das Schlüsselenzym für die Bildung der genannten pathophysiologisch bedeutsamen Mediatoren darstellt, lassen sich durch eine Hemmung des Enzyms diese Mediatorwirkungen ausschalten.

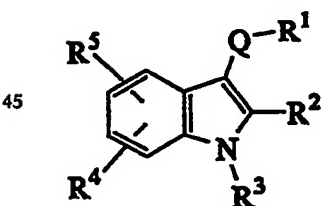
Die pathophysiologische Bedeutung der Phospholipase A₂ zeigt sich auch daran, daß ihre Aktivität bei verschiedenen krankhaften Zuständen deutlich erhöht ist: so wurden zum Beispiel hohe Phospholipase A₂-Aktivitäten in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatischer Arthritis (Vadas et al. Life Sci. 1985, 36, 579), im Serum von Patienten mit Endotoxinschock (Vadas J. Lab. Clin. Med. 1984, 104, 873) oder Pankreatitis (Nevalainen Scand. J. Gastroent. 1980, 15, 641) sowie in der Epidermis von Patienten mit Psoriasis (Forster et al. Br. J. Derm. 1985, 112, 135) nachgewiesen (s. auch Wong et al. Adv. Exp. Med. Biol. 1990, Vol. 275 Phospholipase A₂: Role and Function in Inflammation, Plenum Press, New York).

Gegenstand der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Indolverbindungen potente Phospholipase A₂-Inhibitoren sind und daher zur Prävention und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms verursacht bzw. mitverursacht werden, wie zum Beispiel Entzündungen, Allergien, Asthma, Psoriasis und Endotoxinschock, brauchbar sind.

Gegenstand der Erfindung sind daher Indolverbindungen der allgemeinen Formel:

40



50

worin

R¹ für X, Aryl oder —X-Aryl steht, wobei X eine C₁—C₁₉-Alkyl- bzw. C₂—C₁₉-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R⁶ und R⁷ substituierte Arylgruppe bedeutet;

R² für —COOH, —Y—COOH, —Tz, oder —Y—Tz steht, wobei Y eine C₁—C₈-Alkyl- bzw. C₂—C₈-Alkenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Tz 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl bedeutet;

R³ steht für ein Wasserstoffatom; für eine C₁—C₂₀-Alkyl- bzw. C₂—C₂₀-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann; für eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R⁸ und R⁹ substituierte Arylgruppe; für —Z-Aryl, wobei Z eine C₁—C₂₀-Alkyl- bzw. C₂—C₂₀-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R⁸ und R⁹ substituierte Arylgruppe bedeutet; für —Z—OR¹⁶, —Z—SR¹⁶ oder —Z—NHR¹⁶, wobei Z eine C₂—C₂₀-Alkyl- bzw. C₂—C₂₀-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, bedeutet;

Q steht für CO, CH₂ und CHNHCOR¹⁰, wobei R¹⁰ für W, Aryl oder —W-Aryl steht und W eine C₁—C₁₉-Alkyl- bzw. C₂—C₁₉-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R¹¹ und R¹² substituierte Arylgruppe bedeutet; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² sind unabhängig voneinander gewählt aus:

- 1) Wasserstoff;
- 2) C_1-C_{20} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann;
- 3) C_2-C_{20} -Alkenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann;
- 4) C_2-C_{20} -Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann;
- 5) Halogen;
- 6) $-CF_3$;
- 7) $-CN$;
- 8) $-NO_2$;
- 9) $-OR^{13}$;
- 10) $-SR^{13}$;
- 11) $-COOR^{13}$;
- 12) $-COR^{14}$;
- 13) $-COCH_2OH$;
- 14) $-NHCOR^{13}$;
- 15) $-NR^{13}R^{13}$;
- 16) $-NHSO_2R^{15}$;
- 17) $-SOR^{13}$;
- 18) $-SO_2R^{13}$;
- 19) $-CONR^{13}R^{13}$;
- 20) $-SO_2NR^{13}R^{13}$;
- 21) $-OOCR^{14}$;
- 22) $-OOCNR^{13}R^{13}$;
- 23) $-OOCOR^{13}$;
- 24) $-(CH_2)_rOR^{16}$;
- 25) $-(CH_2)_rSR^{16}$;
- 26) $-(CH_2)_rNHR^{16}$;
- 27) $-(CH_2)_sR^{17}$;
- 28) Perhalo- C_1-C_6 -Alkenyl;

R^{13} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, oder $-(CH_2)_tR^{17}$;

R^{14} bedeutet jeweils unabhängig voneinander R^{13} , $-CF_3$, $-(CH_2)_uCOOH$ oder $-(CH_2)_uCOOR^{19}$;

R^{15} bedeutet jeweils unabhängig voneinander R^{13} oder CF_3 ;

R^{16} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder $-COR^{19}$;

R^{17} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Aryl, substituiert mit einer oder zwei R^{18} -Gruppen;

R^{18} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1-C_{12} -Alkyl, C_1-C_{12} -Alkoxy, C_1-C_{12} -Alkylthio, C_1-C_{12} -Alkylsulfonyl, C_1-C_{12} -Alkylcarbonyl, $-CF_3$, $-CN$ oder NO_2 ;

R^{19} bedeutet jeweils unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

r ist 1 bis 20;

s und t sind jeweils unabhängig voneinander 0 bis 12;

u ist 0 bis 4.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch verträglichen Salze und — im Falle der Carbonsäuren — auch die Ester der Verbindungen zur Anwendung in der Pharmazie.

Die pharmazeutisch verträglichen Salze können Basenadditionssalze sein. Dazu zählen Salze der Verbindungen mit anorganischen Basen, wie Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden oder mit organischen Basen, wie Mono-, Di- oder Triethanolamin.

Zu der Estern der Verbindungen zählen insbesondere physiologisch leicht hydrolysierbare Ester, beispielsweise Alkyl-, Pivaloyloxymethyl-, Acetoxymethyl-, Phthalidyl-, Indanyl- und Methoxymethylenester.

Der Ausdruck "Alkyl" umfaßt geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Neopentyl, Undecyl, Dodecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Cyclododecyl etc.

Der Ausdruck "Alkenyl" umfaßt geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkenylgruppen, wie Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Decenyl, Heptadecynyl, Cyclohexyl etc.

Der Ausdruck "Alkynyl" umfaßt geradkettige oder verzweigte Alkynylgruppen, wie Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Decinyl, Heptadecynyl etc.

Der Ausdruck "Cycloalkyl" bedeutet einen Kohlenwasserstoffring aus 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl etc.

Der Ausdruck "Alkoxy" umfaßt geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkoxygruppen, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclohexyloxy etc.

Der Ausdruck "Alkylthio" umfaßt geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylthiogruppen, wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Cycloheptylthio etc.

Aryl steht vorzugsweise für Naphthyl oder Pyridyl und insbesondere für Phenyl.

Der Ausdruck "Halogenatom" umfaßt ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom und insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als potente Phospholipase A_2 -Hemmer erwiesen. Die Verbindungen sind daher brauchbar als Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Produkte bzw. Folgeprodukte dieses Enzyms verursacht bzw. mitverursacht werden, wie zum Beispiel zur Behandlung des rheumatischen Formenkreises und zur Prävention und Behandlung von allergisch induzierten

Erkrankungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit u. a. wirksame Antiphlogistika, Antipyretika, Antiallergika und Broncholytika dar und sind zur Thromboseprophylaxe und zur Prophylaxe des anaphylaktischen Schocks sowie zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen, wie Psoriasis, Urtikaria, akute und chronische Exantheme allergischer und nicht-allergischer Genese, brauchbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Sie können alleine verabreicht werden, im allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel verabreicht, das heißt als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral, parenteral, durch Inhalation oder topisch (einschließlich dermal, transdermal, buccal und sublingual) verabreicht werden.

Die Art des pharmazeutischen Mittels und des pharmazeutischen Trägers bzw. Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsart ab. Orale Mittel können beispielsweise als Tabletten oder Kapseln, auch in retardierter Form, vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten, wie Bindmittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglykol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Orale flüssige Präparate können in Form wäßriger oder ölgiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Elixieren oder Sprays usw. vorliegen oder können als Trockenpulver zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vorliegen. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen. Für die Verabreichung durch Inhalation können die Verbindungen in wäßriger oder teilweise wäßriger Lösung vorliegen, die in Form eines Aerosols angewendet werden kann. Mittel für die topische Anwendung können z. B. als pharmazeutisch verträgliche Puder, Lotionen, Salben, Cremes, Gele oder als therapeutische Systeme vorliegen, die therapeutisch wirksame Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten.

Die erforderliche Dosierung ist abhängig von der Form des angewendeten pharmazeutischen Mittels, von der Art der Anwendung, der Schwere der Symptome und dem speziellen Subjekt (Mensch oder Tier), das behandelt wird. Die Behandlung wird üblicherweise mit einer Dosis begonnen, die unterhalb der optimalen Dosis liegt. Danach wird die Dosis erhöht, bis der für die gegebenen Bedingungen optimale Effekt erzielt wird. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen am besten in Konzentrationen verabreicht, mit welchen sich effektive Wirkungen erzielen lassen, ohne daß schädliche oder nachteilige Wirkungen auftreten. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

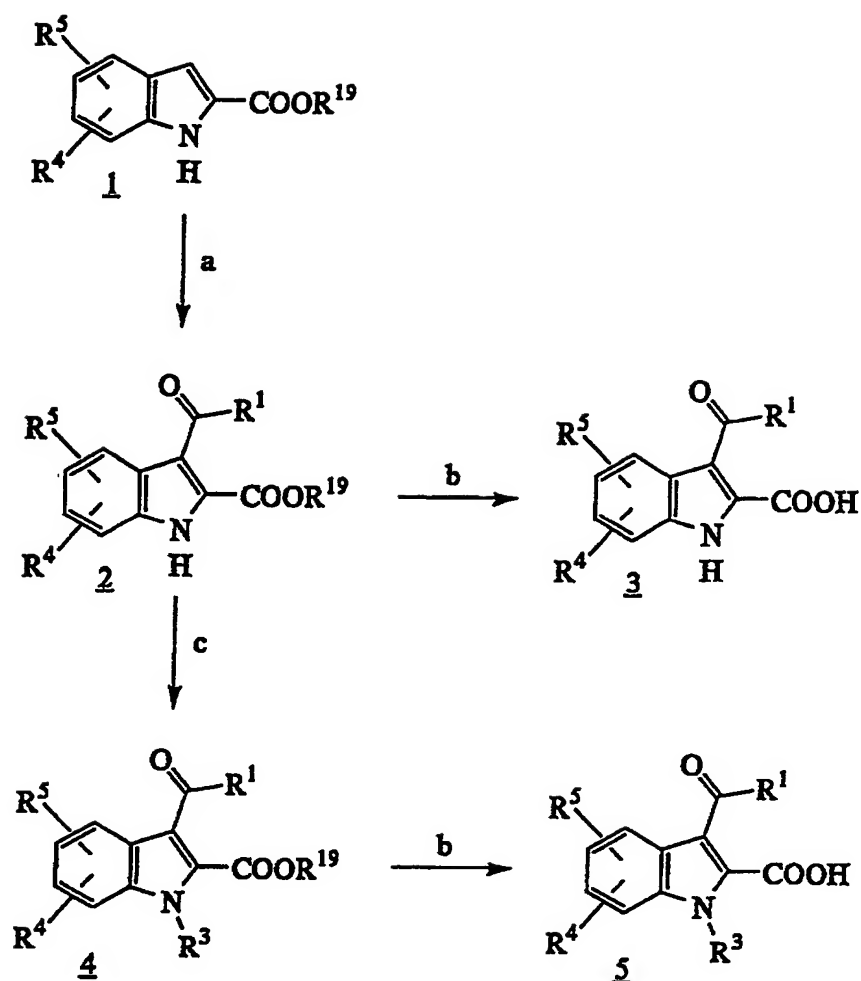
Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich anhand der Hemmung der Phospholipase A₂ bestimmen. Dazu wird in intakten Rinderthrombozyten die Phospholipase A₂ mit Calcium Ionophor A23 187 stimuliert und dadurch die Freisetzung von Arachidonsäure aus den Membranphospholipiden ausgelöst. Um die Metabolisierung des Enzymproduktes Arachidonsäure über den Cyclooxygenase-Weg und den 12-Lipoxygenase-Weg zu verhindern, wird dabei der duale Cyclooxygenase/12-Lipoxygenase-Inhibitor 5,8,11,14-Eikosatetraensäure zugesetzt. Nach Reinigung mittels Festphasenextraktion wird die freigesetzte Arachidonsäure durch RP-HPLC mit UV-Detektion bestimmt. Die Hemmung des Enzyms durch eine Testsubstanz ergibt sich aus dem Verhältnis von der in Anwesenheit bzw. in Abwesenheit der Testsubstanz gebildeten Arachidonsäuremengen. Nähere Angaben zum Testsystem erfolgen in den hinten angegebenen Beispielen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich gemäß den folgenden Methoden darstellen.

Methode 1

Indol-2-carbonsäureester 1 können mit Carbonsäuren in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid und Polyphosphorsäure, ggf. in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. CH₂Cl₂ oder Nitrobenzol, oder mit Carbonsäurechloriden nach Friedel-Crafts zu 3-Acylindol-2-carbonsäureestern 2 umgesetzt werden (vgl. Murakami et al. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4707—4716; Murakami et al. Heterocycles 1980, 14, 1939; Murakami et al. Heterocycles 1984, 22, 241—244; Murakami et al. Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 2023—2035; Tani et al. Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 3261—3267). Diese Ester lassen sich am Indolstickstoff zu den Verbindungen 4 alkylieren. Die N-Alkylierung erfolgt beispielsweise wie üblich unter Verwendung der entsprechenden Alkylhalogenide in Gegenwart einer Base, z. B. Alkalimetallalkoholat, wie Kalium-t-butylat, in einem inerten Lösungsmittel, wie DMSO oder dergleichen. Die N-Alkylierung läßt sich auch heterogen mit Toluolsulfonsäurealkylestern oder Alkylhalogeniden unter Verwendung von Phasentransferkatalysatoren in einem organischen Lösungsmittel, wie Ether, unter Zusatz von gepulvertem Alkalihydroxid, wie Natriumhydroxid, durchführen. Aus 2 bzw. 4 erhält man durch Esterspaltung die erfindungsgemäßen Carbonsäuren 3 bzw. 5. Die Esterspaltung kann hydrolytisch, z. B. mit alkoholischer Kalilauge, oder im Falle der Benzylester auch hydrogenolytisch, z. B. in THF mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C, erfolgen. Letztere Methode ist vor allem dünn angezeigt, wenn neben dieser Estergruppe weitere hydrolyseempfindliche Funktionen in den Verbindungen enthalten sind.

Methode 1

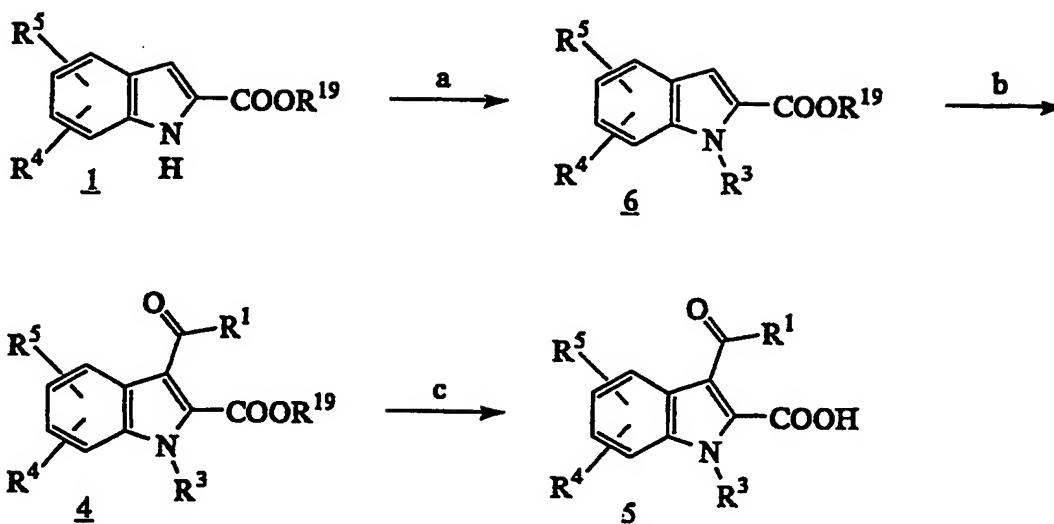


a) Carbonsäure, Trifluoressigsäureanhydrid, Polyphosphorsäure, CH_2Cl_2 ; b) ethanolische Kalilauge oder H_2 , Pd/C, THF, wenn $R^{19} = \text{Benzyl}$; (c) p-Toluolsulfonsäureester bzw. Alkylhalogenid, $(C_4H_9)_4NBr$, NaOH pulv., Ether bzw. Ether/ CH_2Cl_2 oder Alkylhalogenid, Kalium-t-butylat, DMSO.

Methode 2

Verbindungen der Formel 5 lassen sich alternativ auch nach Methode 2 darstellen. Die Reaktionen entsprechen im Prinzip den Reaktionen der Methode 1. Die Indol-2-carbonsäureester 1 werden hierbei jedoch zunächst N-alkyliert und dann erst in Position 3 des Indols acyliert.

Methode 2

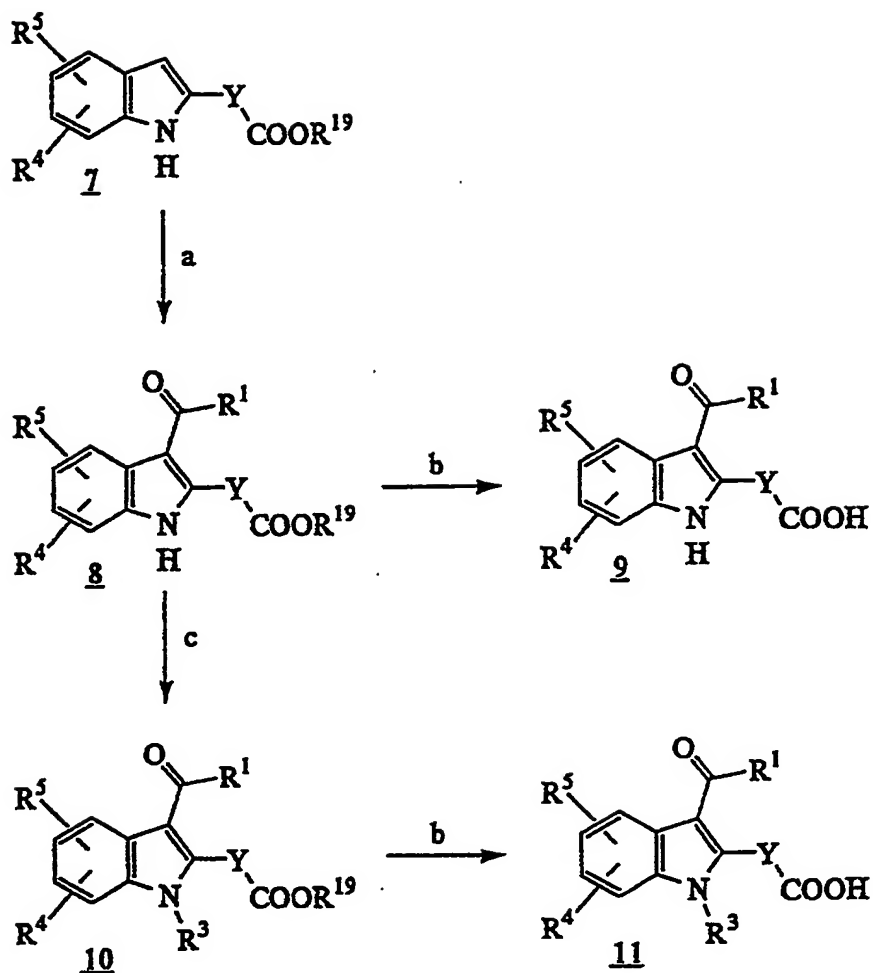


a) p-Toluolsulfonsäureester bzw. Alkylhalogenid, $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$, NaOH pulv., Ether bzw. Ether/ CH_2Cl_2 oder Alkylhalogenid, Kalium-t-butylat, DMSO; (b) Carbonsäure, Trifluoressigsäureanhydrid, Polyphosphorsäure, CH_2Cl_2 ; (c) ethanolische Kalilauge oder H_2 , Pd/C, THF, wenn $\text{R}^{19} = \text{Benzyl}$.

Methode 3

Zur Darstellung von zu 3-Acylindol-2-carbonsäuren homologen Alkansäuren 9 bzw. 11 kann man z. B. von den Indol-2-alkansäureestern 2 ausgehen. Diese werden zunächst in Position 3 des Indols mittels Vilsmeier- oder Friedel-Crafts-Synthese acyliert. Die erhaltenen Ester 8 lassen sich am Indolstickstoff zu den Verbindungen 10 alkylieren. Die N-Alkylierung kann wie bei Methode 1 beschrieben durchgeführt werden. Aus 8 bzw. 10 erhält man durch Esterspaltung die erfindungsgemäßen Carbonsäuren 9 bzw. 11. Die Esterspaltung kann hydrolytisch, z. B. mit alkoholischer Kalilauge, oder im Falle der Benzylester auch hydrogenolytisch, z. B. in THF mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C, erfolgen. Letztere Methode ist vor allem dann angezeigt, wenn neben dieser Estergruppe weitere hydrolyseempfindliche Funktionen in den Verbindungen enthalten sind.

Methode 3

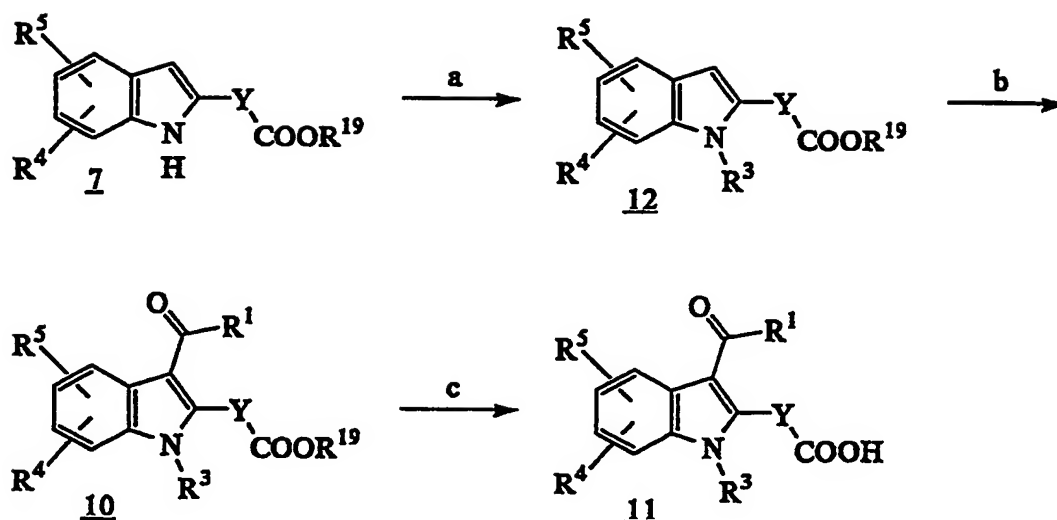


a) Carbonsäuredimethylamid, $POCl_3$, Benzol; (b) ethanolische Kalilauge oder H_2 , Pd/C, THF, wenn $R^{19} =$ Benzyl; (c) p-Toluolsulfonsäureester bzw. Alkylhalogenid, $(C_4H_9)_4NBr$, NaOH pulv., Ether bzw. Ether/ CH_2Cl_2 oder Alkylhalogenid, Kalium-t-butylat, DMSO.

Methode 4

Verbindungen der Formel **11** lassen sich alternativ auch nach Methode 4 darstellen. Die Reaktionen entsprechen im Prinzip den Reaktionen der Methode 3. Die Indol-2-carbonsäureester **7** werden hierbei jedoch zunächst N-alkyliert und dann erst in Position 3 des Indols acyliert werden.

Methode 4

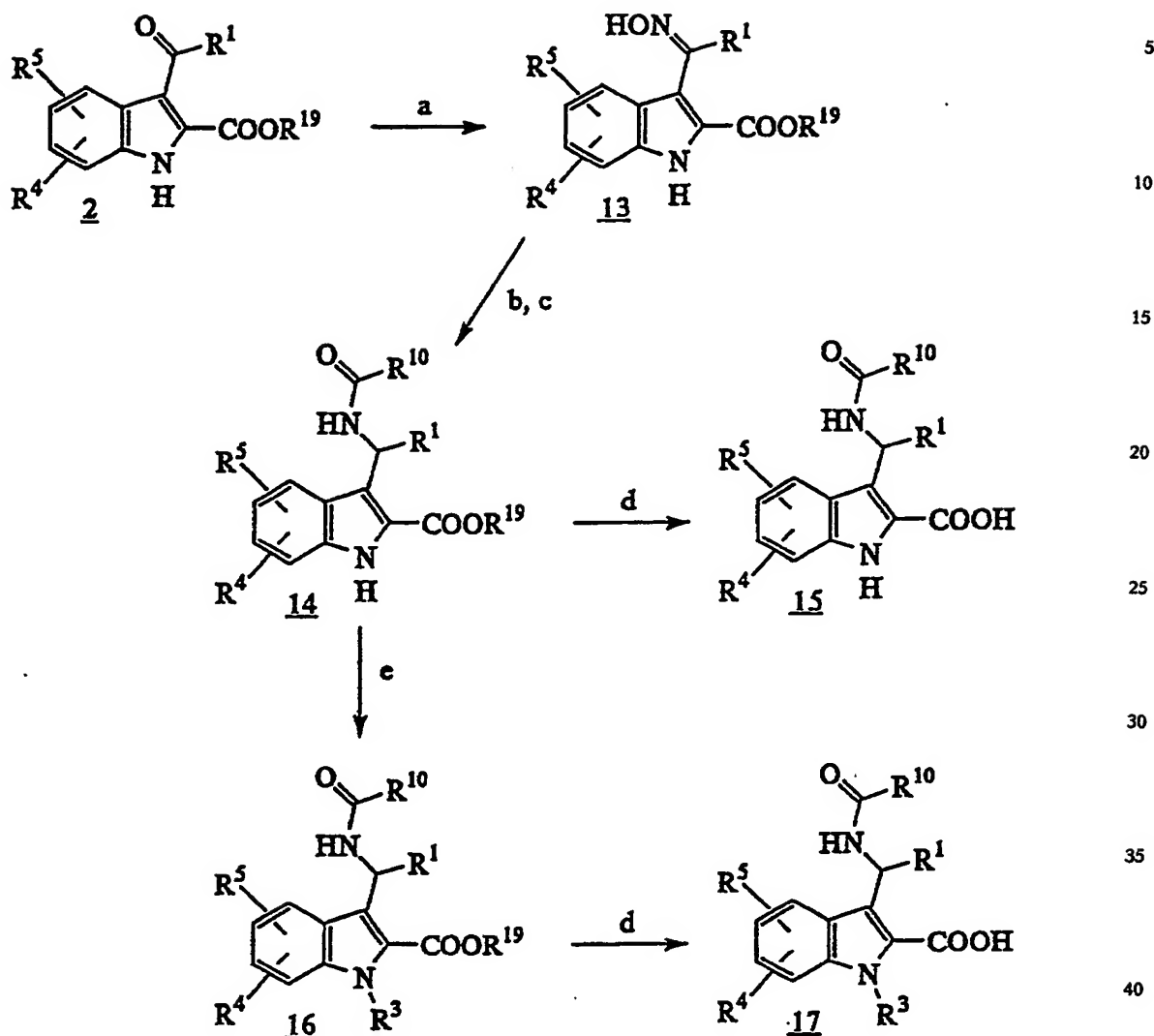


- 25 a) p-Toluolsulfonsäureester bzw. Alkylhalogenid, (C₄H₉)₄NBr, NaOH pulv., Ether bzw. Ether/CH₂Cl₂ oder Alkylhalogenid, Kalium-t-butylat, DMSO; (b) Carbonsäuredimethylamid, POCl₃, Benzol; c) ethanolische Kalilauge oder H₂, Pd/C, THF, wenn R¹⁹ = Benzyl.

Methode 5

30 3-(1-Acylaminoalkyl)indol-2-alkansäuren 15 bzw. 17 können mit der in Methode 5 aufgezeigten Reaktionssequenz dargestellt werden. Ausgangsverbindungen sind dabei die 3-Acylindol-2-carbonsäureester 2 (s. Methode 1). Diese werden zunächst an der Ketogruppe reaktiv aminiert; die Aminierung erfolgt beispielsweise durch Umsetzung mit Hydroxylamin-Hydrochlorid, z. B. in Ethanol/Pyridin oder mit Ethanol/BaCO₃, zu den Oximen 13 und anschließender Reduktion der Oxime mit Zink in Natriumacetat/Eisessig. Acylierung der erhaltenen Aminfunktion, z. B. mit Carbonsäurechloriden in Gegenwart von Dimethylaminopyridin in Triethylamin/Chloroform, führt zu den Verbindungen 14. Diese lassen sich am Indolstickstoff zu den Verbindungen 16 alkylieren. Die N-Alkylierung kann wie bei Methode 1 beschrieben durchgeführt werden. Aus 14 bzw. 16 erhält man durch Esterspaltung die erfindungsgemäßen Carbonsäuren 15 bzw. 17. Die Esterspaltung kann hydrolytisch, z. B. mit alkoholischer Kalilauge, oder im Falle der Benzylester auch hydrogenolytisch, z. B. in THF mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C, erfolgen. Letztere Methode ist vor allem dann angezeigt, wenn neben dieser Estergruppe weitere hydrolyseempfindliche Funktionen in den Verbindungen enthalten sind.

Methode 5

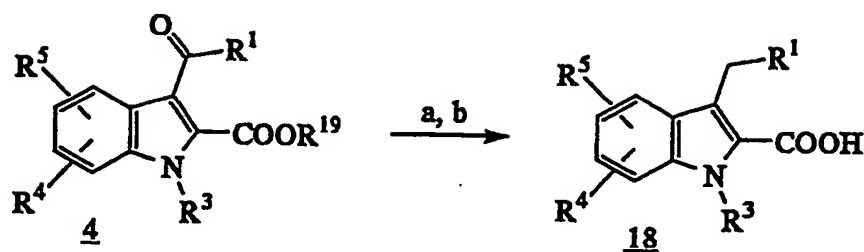


a) Hydroxylamin-Hydrochlorid, Ethanol, Pyridin; (b) Zink, Natriumacetat, Eisessig; (c) Acylchlorid, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, $CHCl_3$; (d) ethanolische Kalilauge oder H_2 , Pd/C, THF, wenn $R^{19} = \text{Benzyl}$; (e) p-Toluolsulfonsäureester bzw. Alkylhalogenid, $(C_4H_9)_4NBr$, NaOH pulv., Ether bzw. Ether/ CH_2Cl_2 oder Alkylhalogenid, Kalium-t-butylat, DMSO.

Methode 6

Erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen Q für CH_2 steht, lassen sich beispielsweise aus den 3-Acylindol-Derivaten **4** bzw. **10** darstellen. Durch Reduktion der Ketogruppe z. B. mit $NaBH_4/BF_3$ -Ethylether-Komplex in einem geeigneten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, wie THF/Methylacetat, und anschließender Esterspaltung erhält man die gewünschten Indolderivate **18**. Die Darstellung dieser Verbindungen aus **4** bzw. **10** ist alternativ z. B. auch durch Wolff-Kishner-Reduktion möglich.

Methode 6



a) NaBH_4 , BF_3 -Ethylester-Komplex, THF, Methylacetat; (b) ethanolische Kalilauge oder H_2 , Pd/C, THF, wenn $\text{R}^{19} = \text{Benzyl}$.

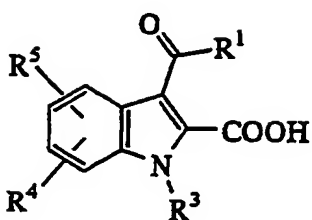
Methode 7

Erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^2 für $-\text{Tz}$, oder $-\text{Y}-\text{Tz}$ steht, wobei Y eine C_1-C_8 -Alkyl- bzw. C_2-C_8 -Alkenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Tz 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl bedeutet, lassen sich z. B. aus analogen Verbindungen, bei denen R^2 für $-\text{COOH}$ oder $-\text{Y}-\text{COOH}$ steht, wie bekannt darstellen (s. z. B. US Patent 4,808,608).

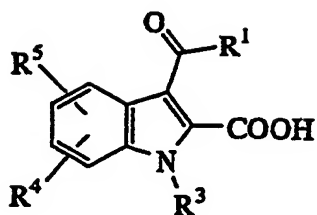
Repräsentative Verbindungen

Die Tabellen 1 bis 4 zeigen repräsentative Verbindungen der Erfindung.

Tabelle 1

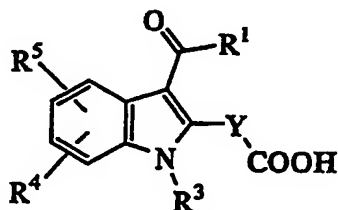


Beispiel Nr.	R ¹	R ³	R ⁴ /R ⁵
1	C ₁₇ H ₃₅	H	H/H
2	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H
3	C ₇ H ₁₅	CH ₃	H/H
4	C ₉ H ₁₉	CH ₃	H/H
5	C ₁₁ H ₂₃	CH ₃	H/H
6	C ₁₃ H ₂₇	CH ₃	H/H
7	(CH ₂) ₈ CH=CH ₂	CH ₃	H/H
8	4-Hexylphenyl	CH ₃	H/H
9	2-Dodecyloxyphenyl	CH ₃	H/H
10	3-Dodecyloxyphenyl	CH ₃	H/H
11	4-Dodecyloxyphenyl	CH ₃	H/H
12	C ₁₇ H ₃₅	C ₆ H ₁₃	H/H
13	C ₁₇ H ₃₅	C ₁₂ H ₂₅	H/H
14	C ₁₇ H ₃₅	C ₁₈ H ₃₇	H/H
15	C ₁₇ H ₃₅	3-Phenylpropyl	H/H
16	C ₁₇ H ₃₅	Benzyl	H/H
17	C ₁₇ H ₃₅	4-Chlorbenzyl	H/H
18	C ₁₇ H ₃₅	4-Methylbenzyl	H/H
19	C ₁₇ H ₃₅	4-Carbamoylbenzyl	H/H
20	C ₁₇ H ₃₅	4-Methoxybenzyl	H/H



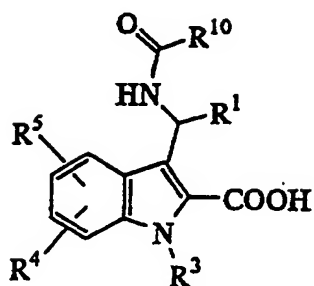
Beispiel Nr.	R ¹	R ³	R ⁴ /R ⁵
21	C ₁₇ H ₃₅	3-Pyridylmethyl	H/H
22	C ₁₇ H ₃₅	4-Cyanobenzyl	H/H
23	C ₁₇ H ₃₅	4-Hydroxybenzyl	H/H
24	C ₁₇ H ₃₅	3-Hydroxypropyl	H/H
25	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	4-Cl/H
26	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	5-Cl/H
27	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	5-OCH ₃ /H

Tabelle 2



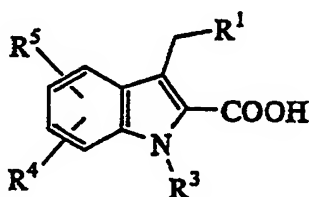
Beispiel Nr.	R ¹	R ³	R ⁴ /R ⁵	Y
28	C ₁₇ H ₃₅	H	H/H	CH ₂
29	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H	CH ₂
30	C ₁₇ H ₃₅	H	H/H	CH ₂ CH ₂
31	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H	CH ₂ CH ₂

Tabelle 3



Beispiel Nr.	R ¹	R ³	R ⁴ /R ⁵	R ¹⁰
32	C ₁₇ H ₃₅	H	H/H	C ₁₇ H ₃₅
33	C ₁₇ H ₃₅	H	H/H	3-Phenylpropyl
34	C ₁₇ H ₃₅	H	H/H	CH ₃
35	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H	C ₁₇ H ₃₅
36	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H	3-Phenylpropyl
37	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H	CH ₃

Tabelle 4



Beispiel Nr.	R ¹	R ³	R ⁴ /R ⁵
38	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	H/H

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Die Ansätze wurden unter Ausschluß von Luftsauerstoff durchgeführt. Zur Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM) der Fa. Merck, Darmstadt, verwendet; die Substanzen wurden zum Auftragen auf die Säulen in Lösungsmitteln gelöst, deren Elutionsstärke geringer war als die Elutionsstärke des jeweils angegebenen Elutionsmittels (üblicherweise Toluol, CHCl₃ oder CH₂Cl₂ bzw. Mischungen dieser Lösungsmittel mit Petrolether). Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. Bei der Aufnahme der Massenspektren wurde chemisch mit CH₄-Gas bzw. CH₅⁺-Ionen ionisiert. Die NMR-Spektren sind 400 MHz-Spektren, die in CDCl₃ mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard vermessen wurden.

Beispiel 1

3-Octadecanovlindol-2-carbonsäure

A. 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester

Die Mischung aus 2.27 g (12 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester, 5.12 g (18 mmol) Octadecansäure, 550 mg Polyphosphorsäure, 40 ml absol. CH₂Cl₂ und 2.6 ml Trifluoressigsäureanhydrid wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit NaClhaltiger 1 M NaOH gewaschen und nach Zusatz von Kieselgur zur Entfernung des ausgefallenen Octadecanoats abgesaugt. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel zunächst mit CH₂Cl₂/Petrolether 3+1 und dann mit CH₂Cl₂ chromatographiert. Nach Einengen der Eluate bleibt das Produkt als Feststoff zurück.

Ausbeute: 2.28 g (42%)

Schmp.: 65–68°C

C₂₉H₄₅NO₃ (455.7)

MS: m/z (rel.Int.) = 456 (71%), 428 (100%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.13–1.41 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.43 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.74 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.07 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.45 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 7.24 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.37 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.42 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.91 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 9.05 (s, 1H, > NH)

B. 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 456 mg (1 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester, 15 ml Ethanol und 5 ml 10%-iger wäßriger KOH-Lösung wird 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend versetzt man mit Wasser, säuert mit 10%-iger Salzsäure an und extrahiert zweimal mit CH₂Cl₂. Die organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird aus Methanol ausgefällt.

Ausbeute: 200 mg (47%)

Schmp.: 148–150°C

C₂₇H₄₁NO₃ (427.6)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.12–1.48 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.88 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 7.42–7.52 (m, 2H, Arom.), 7.62 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.00 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 10.25 (s, 1H, > NH), 17.93 (s, 1H, –COOH)

Beispiel 2

1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

A. 1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester

Die Mischung aus 456 mg (1 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 1 A), 205 mg (1.1 mmol) p-Toluolsulfonsäuremethylester, 32 mg (0.1 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 10 ml Ether und 48 mg (1.2 mmol) pulverisiertem NaOH wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser und extrahiert zweimal mit Ether, wobei zur besseren Phasentrennung NaCl zugegeben wird. Die Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 9+1 chromatographiert. Nach Einengen der Eluate bleibt das Produkt als Feststoff zurück.

Ausbeute: 350 mg (75%)

Schmp.: 45–48 °C

C₃₀H₄₇NO₃ (469.7)

MS: m/z (rel.Int.) = 470 (61%), 442 (100%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.07–1.39 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.42 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.75 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 2.90 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.90 (s, 3H, > N–CH₃), 4.47 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 7.26–7.30 (m, 1H, Arom.), 7.35–7.40 (m, 2H, Arom.), 7.94 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

B. 1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

164 mg (0.35 mmol) 1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester werden gemäß Beispiel 1 B verseift. Das Produkt wird aus Methanol ausgefällt.

Ausbeute: 123 mg (80%)

Schmp.: 108–111°C

C₂₈H₄₃NO₃ (441.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.14–1.43 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N–CH₃), 7.45 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.51 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.61 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.02 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.70 (s, 1H, –COOH)

Beispiel 3

1-Methyl-3-octanoylindol-2-carbonsäure

A. 1-Methylindol-2-carbonsäureethylester

Die Mischung aus 1.89 g (10 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester, 2.05 g (11 mmol) p-Toluolsulfonsäureethylester, 0.32 g (1 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 100 ml Ether und 0.48 g (12 mmol) pulverisiertem NaOH wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz abgesaugt und der Filterkuchen zweimal mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen werden eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 chromatographiert. Das nach Einengen der Eluate verbleibende Öl kristallisiert nach einiger Zeit (vgl. Johnson et al. J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 428)

Ausbeute: 1.54 g (76%)

Schmp.: 63–64°C

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2)

¹H-NMR: δ (ppm) = 1.41 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 4.09 (s, 3H, > N–CH₃), 4.38 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 7.15 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.31 (s, 1H, Arom.), 7.33–7.40 (m, 2H, Arom.), 7.68 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

B. 1-Methyl-3-octanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 122 mg (0.6 mmol) 1-Methylindol-2-carbonsäureethylester, 130 mg (0.9 mmol) Octansäure, 27 mg Polyphosphorsäure, 3 ml absol. CH₂Cl₂ und 0.13 ml Trifluoressigsäureanhydrid wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit NaCl-haltiger 1 M NaOH gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 9 + 1 chromatographiert und der erhaltene 1-Methyl-3-octanoylindol-2-carbonsäureethylester gemäß Beispiel 1 B verseift, wobei zur Extraktion der gebildeten Carbonsäure Ether anstatt CH₂Cl₂ verwendet wird. Das Produkt wird aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 71 mg (38%)

Schmp.: 113–114°C

C₁₈H₂₃NO₃ (311.5)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.90 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.23–1.52 (m, 6H, –(CH₂)₃–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N–CH₃), 7.43–7.53 (m, 2H, Arom.), 7.61 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.73 (s, 1H, –COOH)

Beispiel 4

3-Decanoyl-1-methylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 155 mg (0.9 mmol) Decansäure anstelle von Octansäure.

Ausbeute: 46 mg (23%)

Schmp.: 114–116°C

C₂₀H₂₇NO₃ (329.4)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.23–1.41 (m, 10H, –(CH₂)₅–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N–CH₃), 7.43–7.53 (m, 2H, Arom.), 7.61 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 8.02 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.71 (s, 1H, –COOH)

Beispiel 5

3-Dodecanoyl-1-methylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 182 mg (0.9 mmol) Dodecansäure anstelle von Octansäure. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 49 mg (23%)

Schmp.: 116–117°C

C₂₂H₃₁NO₃ (357.5)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.43 (m, 14H, –(CH₂)₇–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N–CH₃), 7.43–7.53 (m, 2H, Arom.), 7.61 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.02 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 16.72 (s, 1H, –COOH)

Beispiel 6

1-Methyl-3-tetradecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 206 mg (0.9 mmol) Tetradecansäure anstelle von Octansäure. Abweichend davon erfolgt die Isolierung des 1-Methyl-3-tetradecanoylindol-2-carbonsäureethylesters gemäß Beispiel 1 B; bei der Säulenchromatographie wird mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 33 mg (14%)

Schmp.: 118–119°C

C₂₄H₃₅NO₃ (385.5)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, —CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.43 (m, 18H, —(CH₂)₉—), 1.47 (quint, 2H, —CH₂—, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, —CH₂—CH₂—CO—, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, —CH₂—CO—, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N—CH₃), 7.43–7.53 (m, 2H, Arom.), 7.61 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.02 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 16.72 (s, 1H, —COOH)

Beispiel 7

1-Methyl-3-(10-undecenol)indol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 166 mg (0.9 mmol) 10-Undecensäure anstelle von Octansäure. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 54 mg (26%)

Schmp.: 93–95°C

C₂₁H₂₇NO₃ (341.5)

¹H-NMR: δ (ppm) = 1.23–1.43 (m, 8H, —(CH₂)₄—), 1.48 (quint, 2H, —CH₂, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, —CH₂—CH₂—CO—, J = 7 Hz), 2.05 (q, 2H, —CH₂—CH=CH₂, J = 7 Hz), 3.28 (t, 2H, —CH₂—CO—, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N—CH₃), 4.92–5.02 (m, 2H, —CH=CH₂), 5.76–5.86 (m, 1H, —CH=CH₂), 7.43–7.53 (m, 2H, Arom.), 7.61 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 8.01 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 16.72 (s, 1H, —COOH)

Beispiel 8

3-(4-Hexylbenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 206 mg (0.9 mmol) 4-Hexylbenzoesäure anstelle von Octansäure. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert; das Endprodukt wird aus Ethanol/Wasser ausgefällt.

Ausbeute: 32 mg (15%)

Schmp.: 114–116°C

C₂₃H₂₅NO₃ (363.5)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.90 (t, 3H, —CH₃, J = 7 Hz), 1.24–1.46 (m, 6H, —(CH₂)₃—), 1.46–1.66 (m, 2H, —CH₂—), 1.68 (quint, 2H, Phenyl-CH₂—CH₂—, J = 7 Hz), 2.73 (t, 2H, Phenyl-CH₂—, J = 7 Hz), 4.26 (s, 3H, > N—CH₃), 6.98 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.11 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.31 (d, 2H, Arom., J = 8 Hz), 7.41 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.54 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.73 (d, 2H, Arom., J = 8 Hz), 14.58 (breit, 1H, —COOH)

Beispiel 9

3-(2-Dodecyloxybenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 276 mg (0.9 mmol) 2-Dodecyloxybenzoesäure anstelle von Octansäure. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 79 mg (28%)

Schmp.: 63–65°C

C₂₉H₃₇NO₄ (463.6)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.72 (quint, 2H, —CH₂—, J = 7 Hz), 0.88 (t, 3H, —CH₃, J = 7 Hz), 0.92–1.04 (m, 4H, —CH₂— und —CH₂—), 1.04–1.15 (m, 2H, —CH₂—), 1.15–1.32 (m, 12H, —(CH₂)₈—), 3.75 (t, 2H, —O—CH₂—, J = 6 Hz), 4.28 (s, 3H, > N—CH₃), 6.65 (d, 1H, Arom., J = 7 Hz), 6.98 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.05 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.12 (t, 1H, Arom., J = 7 Hz), 7.36 (t, 1H, Arom., J = 7 Hz), 7.47 (d, 1H, Arom., J = 7 Hz), 7.50 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.57 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.06 (s, 1H, —COOH)

Beispiel 10

3-(3-Dodecyloxybenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 276 mg (0.9 mmol) 3-Dodecyloxybenzoesäure anstelle von Octansäure. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 18 mg (6%)

Schmp.: 118–120°C

C₂₉H₃₇NO₄ (463.6)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, —CH₃, J = 7 Hz), 1.18–1.37 (m, 16H, —(CH₂)₈—), 1.43 (quint, 2H, —CH₂—, J = 7 Hz), 1.77 (quint, 2H, —O—CH₂—CH₂—, J = 7 Hz), 3.97 (t, 2H, —O—CH₂—, J = 7 Hz), 4.27 (s, 3H, > N—CH₃), 6.96 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.11 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.19–7.22 (m, 1H, Arom.), 7.30–7.32 (m, 2H, Arom.), 7.37–7.42 (m, 2H, Arom.), 7.54 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 14.92 (breit, 1H, —COOH)

Beispiel 11

3-(4-Dodecyloxybenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 3 B mit 276 mg (0.9 mmol) 4-Dodecyloxybenzoesäure anstelle von Octansäure. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 95 mg (34%)

Schmp.: 90–92°C

C₂₉H₃₇NO₄ (463.6)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.18–1.41 (m, 16H, –(CH₂)₈–), 1.49 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.84 (quint, 2H, –O–CH₂–CH₂–, J = 7 Hz), 4.07 (t, 2H, –O–CH₂–, J = 7 Hz), 4.25 (s, 3H, > N–CH₃), 6.96 (d, 2H, Arom., J = 9 Hz), 7.11–7.15 (m, 2H, Arom.), 7.39–7.43 (m, 1H, Arom.), 7.53 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 7.82 (d, 2H, Arom., J = 9 Hz), 14.75 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 12

1-Hexyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 189 mg (1 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester, 135 mg (1.2 mmol) Kalium-t-butylat und 4 ml absol. DMSO wird 15 min im Ölbad bei 110°C gerührt. Anschließend gibt man 198 mg (1.2 mmol) 1-Bromhexan zu und erhitzt den Ansatz weitere 15 min. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Zum Rückstand werden 427 mg (1.5 mmol) Octadecansäure, 67 mg Polyphosphorsäure, 6 ml absol. CH₂Cl₂ und 0.33 ml Trifluoressigsäureanhydrid gegeben. Man rührt die Mischung 4 h bei Raumtemperatur, versetzt anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit NaCl-haltiger 1 M NaOH gewaschen und nach Zusatz von Kieselgur zur Entfernung des ausgefallenen Octadecanoats abgesaugt. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 29 + 1 chromatographiert und der erhaltene 1-Alkyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester gemäß Beispiel 1 B verseift, wobei zur Extraktion der gebildeten Carbonsäure Ether anstatt CH₂Cl₂ verwendet wird. Das Produkt wird aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 66mg (13%)

Schmp.: 75–77°C

C₃₃H₅₃NO₃ (511.8)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 0.89 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.55 (m, 34H, –(CH₂)₃– und –(CH₂)₁₄–), 1.86 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO– und –CH₂–CH₂–N<, J = 7 Hz), 3.27 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.79 (t, 2H, –CH₂–N<, J = 7 Hz), 7.44 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.49 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.59 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.67 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 13

1-Dodecyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 299 mg (1.2 mmol) 1-Bromdodecan anstelle von 1-Bromhexan. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 200 + 3 eluiert.

Ausbeute: 135 mg (23%)

Schmp.: 74–76°C

C₃₉H₆₅NO₃ (596.0)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 6H, –CH₃ und –CH₃, J = 7 Hz), 1.11–1.52 (m, 46H, –(CH₂)₉– und –(CH₂)₁₄–), 1.86 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO– und –CH₂–CH₂–N<, J = 7 Hz), 3.27 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.79 (t, 2H, –CH₂–N<, J = 7 Hz), 7.44 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.49 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.59 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.73 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 14

1-Octadecyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 398 mg (1.2 mmol) 1-Bromoctadecan anstelle von 1-Bromhexan. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/ Ethylacetat 200 + 3 eluiert.

Ausbeute: 174mg (26%)

Schmp.: 83–84°C

C₄₅H₇₇NO₃ (680.1)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 6H, –CH₃ und –CH₃, J = 7 Hz), 1.14–1.52 (m, 58H, –(CH₂)₁₅– und –(CH₂)₁₄–), 1.86 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO– und –CH₂–CH₂–N<, J = 7 Hz), 3.27 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.79 (t, 2H, –CH₂–N<, J = 7 Hz), 7.44 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.49 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.59 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 16.71 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 15

3-Octadecanoyl-1-(3-phenylpropyl)indol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 239 mg (1.2 mmol) 1-Brom-3-phenylpropan anstelle von 1-Bromhexan. Ausbeute: 156 mg (29%)

Schmp.: 73–74°C

C₃₆H₅₁NO₃ (545.8)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.14–1.41 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.47 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.85 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 2.22 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–N<, J = 7 Hz), 2.79 (t, 2H, Phenyl-CH₂–, J = 7 Hz), 3.26 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.81 (t, 2H, –CH₂–N<, J = 7 Hz), 7.20–7.43 (m, 8H, Arom.), 7.98–8.00 (m, 1H, Arom.), 16.72 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 16

1-Benzyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 205 mg (1.2 mmol) Benzylbromid anstelle von 1-Bromhexan. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 50mg (10%)

Schmp.: ab 87°C

C₃₄H₄₇NO₃ (517.8)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.43 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.49 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.88 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.31 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 6.13 (s, 2H, –CH₂–N<), 7.09 (d, 2H, Arom., J = 7 Hz), 7.21–7.30 (m, 3H, Arom.), 7.42–7.46 (m, 2H, Arom.), 7.52–7.57 (m, 1H, Arom.), 8.03–8.06 (m, 1H, Arom.), 16.57 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 17

1-(4-Chlorbenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 193 mg (1.2 mmol) 4-Chlorbenzylchlorid anstelle von 1-Bromhexan. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 18mg (3%)

Schmp.: 101–102°C

C₃₄H₄₆ClNO₃ (552.2)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.21–1.44 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.88 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.31 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 6.07 (s, 2H, –CH₂–N<), 7.04 (d, 2H, Arom., J = 9 Hz), 7.24 (d, 2H, Arom., J = 9 Hz), 7.43–7.48 (m, 2H, Arom.), 7.50–7.53 (m, 1H, Arom.), 8.04–8.06 (m, 1H, Arom.)

Beispiel 18

1-(4-Methylbenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 169 mg (1.2 mmol) 4-Methylbenzylchlorid anstelle von 1-Bromhexan. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 19 + 1 eluiert.

Ausbeute: 109 mg (20%)

Schmp.: 102–103°C

C₃₅H₄₉NO₃ (531.8)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.43 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.88 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 2.28 (s, 3H, Phenyl-CH₃), 3.30 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 6.09 (s, 2H, –CH₂–N<), 7.00 (d, 2H, Arom., J = 8 Hz), 7.06 (d, 2H, Arom., J = 8 Hz), 7.41–7.45 (m, 2H, Arom.), 7.55–7.60 (m, 1H, Arom.), 8.01–8.05 (m, 1H, Arom.), 16.54 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 19

1-(4-Carbamoylbenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 12 mit 169 mg (1.2 mmol) 4-Cyanobenzylbromid anstelle von 1-Bromhexan. Bei der Säulenchromatographie wird davon abweichend mit Petrolether/Ethylacetat 9 + 1 eluiert. Nach der Verseifung wird ferner nicht mit Ether, sondern mit Ether/CH₂Cl₂ 3 + 1 extrahiert; das Produkt wird aus Ether ausgefällt.

Ausbeute: 39 mg (7%)

Schmp.: 158–160°C

C₃₅H₄₈N₂O₄ (560.8) Ber. C 74.96 H 8.63 N 5.00

Gef. C 74.91 H 8.34 N 5.29

IR (KBr): V_{max} = 3400 (N–H), 1690 (C=O), 1630 (C=O) cm^{–1}

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.14–1.45 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.49 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.89 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.33 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 5.56 (breit, 1H, > NH), 5.98 (breit, 1H, > NH), 6.15 (s, 2H, –CH₂–N<), 7.15 (d, 2H, Arom., J = 8 Hz), 7.43–7.52 (m, 3H, Arom.), 7.71 (d, 2H, Arom., J = 8 Hz), 8.05–8.08 (m, 1H, Arom.), 16.56 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 20

1-(4-Methoxybenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 182 mg (0.4 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 1 A), 49 mg (0.44 mmol) Kalium-t-butylat, 3 ml absol. DMSO und 69 mg (0.44 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid wird 15 min im Ölbad bei 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 19+1 chromatographiert und der erhaltene 1-(4-Methoxybenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester gemäß Beispiel 1 B verseift, wobei zur Extraktion der gebildeten Carbonsäure Ether anstatt CH₂Cl₂ verwendet wird. Das Produkt wird aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 57 mg (10%)

Schmp.: 110–113°C

C₃₅H₄₉NO₄ (547.8)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.43 (m, 26H, (CH₂)₁₃), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.87 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.30 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.75 (s, 3H, –O–CH₃), 6.06 (s, 2H, –CH₂–N<), 6.79 (d, 2H, Arom., J = 9 Hz), 7.08 (d, 2H, Arom., J = 9 Hz), 7.41–7.46 (m, 2H, Arom.), 7.59–7.62 (m, 1H, Arom.), 8.01–8.04 (m, 1H, Arom.), 16.59 (breit, 1H, –COOH)

Beispiel 21

1-(3-Pyridylmethyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 182 mg (0.4 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 1 A), 99 mg (0.88 mmol) Kalium-t-butylat, 3 ml absol. DMSO und 69 mg (0.44 mmol) 3-Picolychlorid-Hydrochlorid wird 15 min im Ölbad bei 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 1.7+3 und 2.1+1 chromatographiert. Der erhaltene 1-(3-Pyridylmethyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester wird mit 15 ml Ethanol und 5 ml 10%-iger wäßriger KOH-Lösung 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Phosphatpuffer pH 4 und extrahiert zweimal mit Ether. Die organischen Phasen werden mit Phosphatpuffer pH 4 gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wird aus Ethylacetat ausgefällt.

Ausbeute: 22 mg (4%)

Schmp.: 132–133°C

C₃₃H₄₆N₂O₃ (518.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.20–1.43 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.88 (quint, 4H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.31 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 6.12 (s, 2H, –CH₂–N<), 7.18–7.22 (m, 1H, Arom.), 7.43–7.49 (m, 3H, Arom.), 7.52–7.59 (m, 1H, Arom.), 8.05–8.07 (m, 1H, Arom.), 8.48–8.51 (m, 2H, Arom.)

Beispiel 22

1-(4-Cyanobenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

A. 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäurebenzylester

Die Mischung aus 302 mg (1.2 mmol) Indol-2-carbonsäurebenzylester, 512 mg (1.8 mmol) Octadecansäure, 55 mg Polyphosphorsäure, 8 ml absol. CH₂Cl₂ und 0.26 ml Trifluoressigsäureanhydrid wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit NaCl-haltiger 1 M NaOH gewaschen und nach Zusatz von Kieselgur zur Entfernung des ausgefallenen Octadecanoats abgesaugt. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 1.19+1 und 2.9+1 chromatographiert. Nach Einengen der Eluate bleibt das Produkt als Feststoff zurück.

Ausbeute: 218 mg (35%)

Schmp.: 82–85°C

C₃₄H₄₇NO₃ (517.8)

MS: m/z (rel.Int.) = 518 (37%), 490 (62%), 234 (35%), 91 (100%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.13–1.37 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.64 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 2.99 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 5.40 (s, 2H, –COO–CH₂–), 7.22–7.25 (m, 1H, Arom.), 7.34–7.48 (m, 7H, Arom.), 7.90 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 9.02 (s, 1H, > NH)

B. 1-(4-Cyanobenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 52 mg (0.1 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäurebenzylester, 22 mg (0.11 mmol) 4-Cyanobenzylbromid, 32 mg (0.1 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 10 ml Ether und 40 mg (1 mmol) pulverisiertem NaOH wird 1 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz abgesaugt und der Filterkuchen zweimal mit Ether/CH₂Cl₂ 1+1 nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 1.9+1 und 2.17+3 chromatographiert. Der erhaltene 1-(4-Cyanoben-

zyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäurebenzylester wird in 5 ml THF gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre und unter kräftigem Rühren 1.5 h hydriert. Nach Zugabe von etwas Kieselgur wird filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 15 mg (28%)

Schmp.: 122–124°C

$C_{35}H_{46}N_2O_3$ (542.8)

IR (KBr): $\nu_{\max} = 2240$ (CN), 1705 (C=O) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1.05–1.61 (m, 28H, $-(\text{CH}_2)_{14}-$), 1.89 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 3.33 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 6.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}<$), 7.16 (d, 2H, Arom., $J = 8$ Hz), 7.46–7.49 (m, 3H, Arom.), 7.57 (d, 2H, Arom., $J = 8$ Hz), 8.07–8.09 (m, 1H, Arom.), 16.58 (breit, 1H, $-\text{COOH}$)

Beispiel 23

1-(4-Hydroxybenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Lösung von 27 mg (0.05 mmol) 1-(4-Methoxybenzyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure (s. Beispiel 20) in 5 ml absol. CH_2Cl_2 wird bei -20°C mit der Lösung von 0.025 ml BBr_3 in 1 ml absol. CH_2Cl_2 versetzt. Man rührt den Ansatz 1 h bei -20°C und läßt ihn dann während 1 h auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zusatz von verd. Salzsäure wird zweimal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und bis auf wenige ml eingengt. Nach Zusatz von Petrolether und erneutem Einengen fällt das Produkt aus.

Ausbeute: 25 mg (94%)

Schmp.: 119–122°C

$C_{34}H_{47}NO_4$ (533.8)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1.17–1.43 (m, 26H, $-(\text{CH}_2)_{13}-$), 1.48 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7$ Hz), 1.87 (quint, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 3.30 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 6.03 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}<$), 6.70 (d, 2H, Arom., $J = 9$ Hz), 7.01 (d, 2H, Arom., $J = 9$ Hz), 7.42–7.48 (m, 2H, Arom.), 7.60–7.62 (m, 1H, Arom.), 8.02–8.04 (m, 1H, Arom.), 16.70 (breit, 1H, $-\text{COOH}$)

Beispiel 24

1-(3-Hydroxypropyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

A. 1-(3-Acetoxypropyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester

Die Mischung aus 114 mg (0.6 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester, 67 mg (0.6 mmol) Kalium-*t*-butylat und 3 ml absol. DMSO wird 15 min im Ölbad bei 110°C gerührt. Anschließend gibt man die Lösung von 109 mg (0.6 mmol) Essigsäure-(3-brompropyl)ester zu und erhitzt den Ansatz weitere 15 min. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Zum Rückstand werden 228 mg (0.8 mmol) Octadecansäure, 35 mg Polyphosphorsäure, 3 ml absol. CH_2Cl_2 und 0.17 ml Trifluoressigsäureanhydrid gegeben. Man rührt die Mischung 4 h bei Raumtemperatur, versetzt anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit NaCl-haltiger 1 M NaOH gewaschen und nach Zusatz von Kieselgur zur Entfernung des ausgefallenen Octadecanoats abgesaugt. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an Kieselgur mit Petrolether/Ethylacetat 9 + 1 chromatographiert. Das Produkt bleibt nach Entfernung des Elutionsmittels als wachsartige Substanz zurück.

Ausbeute: 97 mg (3%)

$C_{34}H_{53}NO_5$ (555.8)

MS: m/z (rel.Int.) = 556 (56%), 528 (100%), 331 (40%)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1.17–1.43 (m, 28H, $-(\text{CH}_2)_{14}-$), 1.41 (t, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1.75 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 2.05 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.17 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$, $J = 6.4$ Hz), 2.90 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 4.09 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 6$ Hz), 4.45 (q, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 4.45 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7$ Hz), 7.27–7.30 (m, 1H, Arom.), 7.35–7.41 (m, 2H, Arom.), 7.90 (d, 1H, Arom., $J = 8$ Hz)

B. 1-(3-Hydroxypropyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 83 mg (0.15 mmol) 1-(3-Acetoxypropyl)-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester, 15 ml Ethanol und 5 ml 10%-iger wäßriger KOH-Lösung wird 1.5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 4.1 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 80 ml Wasser und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wird aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 36 mg (49%)

Schmp.: 77–80°C

$C_{30}H_{47}NO_4$ (485.7)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1.16–1.42 (m, 26H, $-(\text{CH}_2)_{13}-$), 1.47 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 7$ Hz), 1.86 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 2.15 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$, $J = 6$ Hz), 3.28 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $J = 7$ Hz), 3.66 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$, $J = 6$ Hz), 4.90–5.00 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.45 (t, 1H, Arom., $J =$

8 Hz), 7.50 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.69 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

Beispiel 25

4-Chlor-1-methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

5

Die Mischung aus 224 mg (1 mmol) 4-Chlorindol-2-carbonsäureethylester, 205 mg (1.1 mmol) p-Toluolsulfonsäuremethylester, 32 mg (0.1 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 10 ml Ether und 48 mg (1.2 mmol) pulverisiertem NaOH wird 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz abgesaugt, der Filterkuchen mit Ether/CH₂Cl₂ 1+1 nachgewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Zum Rückstand werden 427 mg (1.5 mmol) Octadecansäure, 67 mg Polyphosphorsäure, 6 ml absol. CH₂Cl₂ und 0.33 ml Trifluoressigsäureanhydrid gegeben. Man rührt die Mischung 4 h bei Raumtemperatur, versetzt anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit NaCl-haltiger 1 M NaOH gewaschen und nach Zusatz von Kieselgur zur Entfernung des ausgefallenen Octadecanoats abgesaugt. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/ Ethylacetat 19+1 chromatographiert und der erhaltene 3-Acylindol-2-carbonsäureester gemäß Beispiel 1 B verseift, wobei zur Extraktion der gebildeten Carbonsäure Ether anstatt CH₂Cl₂ verwendet wird. Das Produkt wird aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 130 mg (27%)

Schmp.: 130–132°C

C₂₈H₄₂ClNO₃ (476.1)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.13–1.45 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.80 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.02 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.08 (s, 3H, > N–CH₃), 7.18–7.34 (m, 3H, Arom.)

Beispiel 26

25

5-Chlor-1-methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 25 mit 5-Chlorindol-2-carbonsäureethylester anstelle von 4-Chlorindol-2-carbonsäureethylester.

Ausbeute: 112 mg (24%)

Schmp.: 97–99°C

C₂₈H₄₂ClNO₃ (476.1)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.42 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.48 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.86 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.22 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 4.25 (s, 3H, > N–CH₃), 7.47 (dd, 1H, Arom., J = 2 Hz und 9 Hz), 7.54 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 7.98 (d, 1H, Arom., J = 2 Hz)

Beispiel 27

5-Methoxy-1-methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

40

Darstellung gemäß Beispiel 25 mit 219 mg (1 mmol) 5-Methoxyindol-2-carbonsäureethylester anstelle von 4-Chlorindol-2-carbonsäureethylester. Die Reaktionszeit bei der N-Methylierung beträgt jedoch 15 h. Das Endprodukt wird aus Petrolether und danach zur weiteren Reinigung aus Methanol ausgefällt.

Ausbeute: 42 mg (%)

Schmp.: 97–99°C

C₂₉H₄₅NO₄ (471.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.18–1.69 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.86 (quint 2H, –CH₂–CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.21 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.93 (s, 3H, –CH₃), 4.25 (s, 3H, –CH₃), 7.16 (dd, 1H, Arom., J = 2 Hz und 9 Hz), 7.35 (s, 1H, Arom.), 7.51 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz)

Beispiel 28

3-Octadecanoylindol-2-yl-essigsäure

55

A. 3-Octadecanoylindol-2-yl-essigsäureethylester

Zur siedenden Lösung von 374 mg (1.2 mmol) Octadecansäuredimethylamid und 153 mg (1 mmol) POCl₃ in 10 ml absol. Benzol setzt man 203 mg (0.4 mmol) Indol-2-yl-essigsäureethylester (Capuano et al. Chem. Ber. 1986,119, 2069-2074), gelöst in 3 ml absol. Benzol, zu und kocht 3 h unter Rückfluß. Nach Zugabe der Lösung von 1 g Natriuinacetat in 4 ml Wasser wird die Mischung weitere 15 min unter kräftigem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 1.9+1 und 2.8+2 chromatographiert und das Produkt aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 222 mg (47%)

Schmp.: 86–97°C

C₃₀H₄₇NO₃ (469.7)

MS: m/z (rel. Int) = 470 (100%), 468 (16%), 424 (8%), 245 (9%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, -CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.43 (m, 26H, -(CH₂)₁₃-), 1.32 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃, J = 7 Hz), 1.44 (quint, 2H, -CH₂-, J = 7 Hz), 1.78 (quint, 2H, -CH₂-CH₂-CO-, J = 7 Hz), 3.03 (t, 2H, -CH₂-CH₂-CO-, J = 7 Hz), 4.26 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃, J = 7 Hz), 4.40 (s, 2H, -CH₂-COO-), 7.23–7.29 (m, 2H, Arom.), 7.42–7.44 (m, 1H, Arom.), 7.88–7.90 (m, 1H, Arom.), 10.09 (s, 1H, > NH)

B. 3-Octadecanoylindol-2-yl-essigsäure

80 mg (0.17 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-yl-essigsäureethylester werden gemäß Beispiel 1 B verseift. Die Reaktionszeit beträgt jedoch nur 15 min; außerdem wird zur Extraktion der gebildeten Carbonsäure Ether anstatt CH₂Cl₂ verwendet und das Produkt aus Petrolether anstatt aus Methanol ausgefällt.

Ausbeute: 59 mg (79%)

Schmp.: 134–136°C

C₂₈H₄₃NO₃ (441.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, -CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.41 (m, 26H, -(CH₂)₁₃-), 1.45 (quint, 2H, -CH₂-, J = 7 Hz), 1.83 (quint, 2H, -CH₂-CH₂-CO-, J = 7 Hz), 3.15 (t, 2H, -CH₂-CH₂-CO-, J = 7 Hz), 4.12 (s, 2H, -CH₂-COO-), 7.28–7.35 (m, 2H, Arom.), 7.45–7.47 (m, 1H, Arom.), 7.81–7.83 (m, 1H, Arom.), 10.17 (s, 1H, > NH)

Beispiel 29

1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-yl-essigsäure

Die Mischung aus 80 mg (0.1 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-yl-essigsäureethylester (s. Beispiel 28 A), 32 mg (0.19 mmol) p-Toluolsulfonsäuremethylester, 22 mg (0.07 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 10 ml Ether, 5 ml CH₂Cl₂ und 105 mg (2.6 mmol) pulverisiertem NaOH wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz abgesaugt und der Filterkuchen zweimal mit Ether/CH₂Cl₂ 1 + 1 nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 17 + 3 chromatographiert. Der erhaltene 1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-yl-essigsäureethylester wird dann gemäß Beispiel 28 B verseift.

Ausbeute: 22 mg (28%)

Schmp.: 119–121°C

C₂₉H₄₅NO₃ (455.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, -CH₃, J = 7 Hz), 1.09–1.39 (m, 26H, -(CH₂)₁₃-), 1.45 (quint, 2H, -CH₂-, J = 7 Hz), 1.83 (quint, 2H, -CH₂-CH₂-CO-, J = 7 Hz), 3.15 (t, 2H, -CH₂-CH₂-CO-, J = 7 Hz), 3.91 (s, 3H, > N-CH₃), 4.09 (s, 2H, -CH₂-COO-), 7.33–7.44 (m, 3H, Arom.), 7.82–7.85 (m, 1H, Arom.), 13.05 (s, 1H, -COOH)

Beispiel 30

3-Octadecanoylindol-2-yl-propionsäure

A. 3-Octadecanoylindol-2-yl-propionsäuremethylester

Zur siedenden Lösung von 137 mg (0.44 mmol) Octadecansäuredimethylamid und 61 mg (0.4 mmol) POCl₃ in 8 ml absol. Benzol setzt man 81 mg (0.4 mmol) Indol-2-yl-propionsäuremethylester (Capuano et al. Chem. Ber. 1986, 119, 2069–2074), gelöst in 2 ml absol. Benzol, zu und kocht 3 h unter Rückfluß. Nach Zugabe der Lösung von 1 g Natriumacetat in 4 ml Wasser wird die Mischung weitere 15 min unter kräftigem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird aus Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 126 mg (67%)

Schmp.: 91–93°C

C₃₀H₄₇NO₃ (469.7)

MS: m/z (rel. Int.) = 470 (80%), 438 (100%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, -CH₃, J = 7 Hz), 1.16–1.37 (m, 26H, -(CH₂)₁₃-), 1.43 (quint, 2H, -CH₂-, J = 7 Hz), 1.78 (quint, 2H, -CH₂-CH₂-CO-Aryl, J = 7 Hz), 2.83 (t, 2H, -CH₂-, J = 6 Hz), 3.02 (t, 2H, -CH₂-CO-, J = 7 Hz), 3.46 (t, 2H, -CH₂-, J = 6 Hz), 3.67 (s, 3H, -O-CH₃), 7.21–7.25 (m, 2H, Arom.), 7.37–7.40 (m, 1H, Arom.), 7.86–7.88 (m, 1H, Arom.), 9.22 (s, 1H, > NH)

B. 3-Octadecanoylindol-2-yl-propionsäure

70 mg (0.15 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-yl-propionsäuremethylester werden gemäß Beispiel 28 B verseift.

Ausbeute: 42 mg (61%)

Schmp.: 134–136°C

C₂₉H₄₅NO₃ (455.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, -CH₃, J = 7 Hz), 1.21–1.37 (m, 26H, -(CH₂)₁₃-), 1.44 (quint, 2H, -CH₂-, J = 7 Hz), 1.78 (quint, 2H, -CH₂-CH₂-CO-Aryl, J = 7 Hz), 2.90 (t, 2H, -CH₂-, J = 6 Hz), 3.03 (t, 2H, -CH₂-CO-, J = 7 Hz), 3.44 (t, 2H, -CH₂-, J = 6 Hz), 7.21–7.28 (m, 2H, Arom.), 7.37–7.39 (m, 1H, Arom.), 7.86–7.88 (m, 1H, Arom.)

Beispiel 31

1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-yl-propionsäure

Die Mischung aus 46 mg (0.1 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-yl-propionsäuremethylester (s. Beispiel 30 A), 20 mg (0.11 mmol) p-Toluolsulfonsäuremethylester, 13 mg (0.04 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 5 ml Ether, 2 ml CH₂Cl₂ und 60 mg (1.5 mmol) pulverisiertem NaOH wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz abgesaugt und der Filterkuchen zweimal mit Ether/CH₂Cl₂ (1 + 1) nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und der entstandene 1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-yl-propionsäuremethylester aus Methanol ausgefällt. Dieser wird dann gemäß Beispiel 28 B verseift.

Ausbeute: 22 mg (47%)

Schmp.: 106–108°C

C₂₃H₄₇NO₃ (469.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.17–1.38 (m, 26H, –(CH₂)₁₃–), 1.43 (quint, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 1.79 (quint, 2H, CH₂–CH₂–CO–Aryl, J = 7 Hz), 2.83 (t, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 3.05 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 7 Hz), 3.47 (t, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 3.80 (s, 3H, > N–CH₃), 7.28–7.32 (m, 2H, Arom.), 7.36–7.40 (m, 1H, Arom.), 7.86–7.91 (m, 1H, Arom.)

Beispiel 32

3-(1-Octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäure

A. 3-(1-Hydroxyiminooctadecyl)indol-2-carbonsäureethylester

Die Mischung aus 228 g (5 mmol) 3-Octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 1 A), 850 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid, 40 ml absol. Ethanol und 13 ml absol. Pyridin wird 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit verd. H₃PO₄ angesäuert und zweimal mit Ether/CH₂Cl₂ 3 + 1 extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Petrolether versetzt und kurze Zeit stehen gelassen. Die dabei ausfallende Substanz wird abgesaugt; aus dem Filtrat wird das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, mit Petrolether/Ethylacetat 1.9 + 1 und 2.7 + 3 rasch eluieren) isoliert. Nach Einengen der Produktfraktionen bleibt ein Öl zurück, das nach einiger Zeit kristallisiert.

Ausbeute: 0.78 g (33%)

Schmp.: 71–74°C

C₂₉H₄₆N₂O₃ (470.7)

MS: m/z (rel. Int.) = 471 (45%), 427 (100%), 215 (62%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.08–1.35 (m, 28H, –(CH₂)₁₄–), 1.39 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.44 (quint, 2H, –CH₂–CH₂–CNOH–, J = 8 Hz), 2.87 (t, 2H, –CH₂–CNOH–, J = 8 Hz), 4.40 (g, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 7.14–7.18 (m, 1H, Arom.), 7.28–7.33 (m, 2H, Arom.), 7.68 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 9.16 (s, 1H, > CNOH)

B. 3-(1-Octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäureethylester

235 mg (0.5 mmol) 3-(1-Hydroxyiminooctadecyl)indol-2-carbonsäureethylester und 1.7 g Natriumacetat werden in 30 ml Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 1 g Zinkstaub wird 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in 350 ml eisgekühlte 2 M NaCH gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit der Lösung von 86 mg (0.7 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 1 ml absol. Triethylamin in 5 ml CHCl₃ und unmittelbar danach mit der Lösung von 182 mg (0.6 mmol) Octadecansäurechlorid in 5 ml CHCl₃ versetzt. Man rührt 15 min, gibt dann verd. Salzsäure zu und extrahiert zweimal mit Ether. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 1.8.5 + 1.5 und 2.8 + 2 chromatographiert und das Produkt aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 203 g (56%)

Schmp.: 84–86°C

C₄₇H₈₂N₂O₃ (723.2)

MS: m/z (rel. Int.) = 724 (10%), 695 (20%), 483 (9%), 412 (38%), 391 (90), 284 (79%), 149 (100%), 113 (41%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 6H, –CH₃ und –CH₃, J = 7 Hz), 1.08–1.39 (m, 58H, –(CH₂)₁₄– und –(CH₂)₁₅–), 1.46 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.57–1.65 (m, 2H, –CH₂–CH₂–CO–), 1.76–1.94 (m, 2H, –CH₂–CH<), 2.17 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 8 Hz), 4.46 (g, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 5.73–5.79 (m, 1H, –CH₂–CH<), 7.15–7.19 (m, 1H, Arom.), 7.32–7.37 (m, 2H, Arom.), 7.65 (d, 1H, > CH–NH–CO–, J = 9 Hz), 7.84 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.74 (s, 1H, 3> NH)

C. 3-(1-Octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 72 mg (0.1 mmol) 3-(1-Octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäureethylester, 15 ml Ethanol und 5 ml 10%-iger wäßriger KOH-Lösung wird 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend versetzt man mit Wasser, säuert mit 10%-iger Salzsäure an und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit verd. Salzsäure gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wird aus Methanol

ausgefällt.

Ausbeute: 33 mg (47%)

Schmp.: 56–58°C

C₄₅H₇₈N₂O₃ (695.1)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 6H, –CH₃ und –CH₃, J = 7 Hz), 1.03–1.38 (m, 58H, –(CH₂)₁₄– und –(CH₂)₁₅–), 1.52–1.64 (m, 2H, –CH₂–CH₂–CO–), 1.97–2.07 (m, 2H, –CH₂–CH <), 2.20 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 8 Hz), 5.47–5.53 (m, 1H, –CH₂–CH <), 6.96 (breit, 1H, > CH–NH–CO–), 7.15 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.33 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.39 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.76 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.92 (s, 1H, > NH)

Beispiel 33

3-[1-(3-Phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäure

A. 3-[1-(3-Phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäureethylester

Darstellung gemäß Beispiel 32 B mit 101 mg (0.6 mmol) 3-Phenylpropionsäurechlorid anstelle von Octadecansäurechlorid. Bei der Säulenchromatographie wird mit Petrolether/Ethylacetat 1. 7.5+2.5 und 2. 7+3 eluiert. Das Produkt bleibt nach Entfernung der Elutionsmittel als wachsartige Substanz zurück.

Ausbeute: 153 mg (52%)

C₃₈H₅₆N₂O₃ (588.9)

MS: m/z (rel.Int.) = 589 (66%), 561 (100%), 412 (99%), 349 (53%), 150 (65%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.00–1.37 (m, 30H, –(CH₂)₁₅–), 1.44 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.70–1.87 (m, 2H, –CH₂–CH <), 2.40–2.55 (m, 2H, –CH₂–), 2.88–3.01 (m, 2H, –CH₂–), 4.41 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 5.70–5.76 (m, 1H, –CH₂–CH <), 7.11–7.22 (m, 6H, Arom.), 7.33–7.39 (m, 2H, Arom.), 7.62 (d, 1H, > CH–NH–CO–, J = 9 Hz), 7.82 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.75 (s, 1H, > NH)

B. 3-[1-(3-Phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäure

Darstellung aus 3-[1-(3-Phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäureethylester gemäß Beispiel 32 C. Das Produkt bleibt nach Entfernung der Lösungsmittel als wachsartige Substanz zurück.

Ausbeute: 41 mg (73%)

C₃₆H₅₂N₂O₃ (560.8)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.00–1.37 (m, 30H, –(CH₂)₁₅–), 1.87–2.00 (m, 2H, –CH₂–CH <), 2.44–2.57 (m, 2H, –CH₂–), 2.87–2.98 (m, 2H, –CH₂–), 5.45–5.51 (m, 1H, –CH₂–CH <), 6.84 (m, 1H, > CH–NH–CO–), 7.08–7.15 (m, 6H, Arom.), 7.34 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.40 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.67 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.89 (s, 1H, > NH)

Beispiel 34

3-(1-Acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäure

A. 3-(1-Acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäureethylester

Darstellung gemäß Beispiel 32 B mit 47 mg (0.6 mmol) Acetylchlorid anstelle von Octadecansäurechlorid. Bei der Säulenchromatographie wird mit Petrolether/Ethylacetat 1. 7+3 und 2. 1+1 eluiert. Das nach Einengen der Produktfraktionen zurückbleibende Öl kristallisiert nach einiger Zeit.

Ausbeute: 95 mg (38%)

Schmp.: 98–101°C

C₃₁H₅₀N₂O₃ (498.9)

MS: m/z (rel.Int.) = 499 (76%), 471 (90%), 440 (73%), 412 (93%), 259 (100%)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.09–1.41 (m, 30H, –(CH₂)₁₅–), 1.47 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.75–1.94 (m, 2H, –CH₂–CH <), 1.97 (s, 3H, –CO–CH₃), 4.46 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 5.71–5.77 (m, 1H, –CH₂–CH <), 7.16–7.20 (m, 1H, Arom.), 7.33–7.38 (m, 2H, Arom.), 7.70 (d, 1H, > CH–NH–CO–, J = 9 Hz), 7.85 (d, 1H, Arom., J = 9 Hz), 8.76 (s, 1H, > NH)

B. 3-(1-Acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 50 mg (0.1 mmol) 3-(1-Acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäureethylester, 15 ml Ethanol und 5 ml 10%-iger wäßriger KOH-Lösung wird 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend versetzt man mit 2.5%-iger Na₂CO₃-Lösung und wäscht mit Ether. Die wäßrige Phase wird vorsichtig mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt bleibt als Öl zurück.

Ausbeute: 22 mg (73%)

Schmp.: ab 65°C

C₂₉H₄₆N₂O₃ (470.7)

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.08–1.38 (m, 30H, –(CH₂)₁₅–), 1.93–2.05 (m, 2H, –CH₂–CH <), 2.02 (s, 3H, –CO–CH₃), 5.54–5.60 (m, 1H, –CH₂–CH <), 7.15 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.33 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.40 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.78 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 8.96 (s, 1H, > NH)

Beispiel 35

1-Methyl-3-(1-octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäure

A. 1-Methyl-3-(1-octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäureethylester

Die Mischung aus 108 mg (0.15 mmol) 3-(1-Octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 32 B), 32 mg (0.17 mmol) p-Toluolsulfonsäuremethylester, 13 mg (0.04 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 5 ml Ether, 5 ml CH₂Cl₂ und 16 mg (0.4 mmol) pulverisiertem NaOH wird 7 h bei Raumtemperatur geführt. Anschließend versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Ether. Die Etherphase wird zweimal mit verd. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wird aus Methanol ausgefällt. Ausbeute: 82 mg (74%)
Schmp.: 78–80°C
C₄₈H₈₄N₂O₃ (737.2)
¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 6H, –CH₃ und –CH₃, J = 7 Hz), 1.04–1.41 (m, 58H, –(CH₂)₁₄– und –(CH₂)₁₅–), 1.49 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.53–1.67 (m, 2H, –CH₂–CH₂–CO–), 1.75–1.97 (m, 2H, –CH₂–CH<), 2.14 (t, 2H, –CH₂–CO–, J = 8 Hz), 3.97 (s, 3H, >N–CH₃), 4.48 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 5.77–5.83 (m, 1H, –CH₂–CH<), 7.15–7.19 (m, 2H >CH–NH–CO– und Arom.), 7.33–7.39 (m, 2H, Arom.), 7.85 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

B. 1-Methyl-3-(1-octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäure

Darstellung aus 1-Methyl-3-(1-octadecanoylamino-octadecyl)indol-2-carbonsäureethylester gemäß Beispiel 32 C. Das Produkt bleibt nach Einengen der Etherphase als Feststoff zurück. Ausbeute: 32 mg (45%)
Schmp.: 110–113°C
C₄₆H₈₀N₂O₃ (709.2)
¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 6H, –CH₃ und –CH₃, J = 7 Hz), 1.07–1.34 (m, 58H, –(CH₂)₁₄– und –(CH₂)₁₅–), 1.46–1.66 (m, 2H, –CH₂–CH₂–CO–), 2.07–2.23 (m, 4H, –CH₂–CH< und –CH₂–CO–), 3.92 (s, 3H, >N–CH₃), 5.08–5.14 (m, 1H, –CH₂–CH<), 6.33 (d, 1H, >CH–NH–CO–, J = 6 Hz), 7.13 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.33 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.39 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.66 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

Beispiel 36

1-Methyl-3-[1-(3-phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäure

A. 1-Methyl-3-[1-(3-phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäureethylester

Darstellung aus 3-[1-(3-Phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 33 A) gemäß Beispiel 35 A. Das Produkt wird jedoch durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1. 9 + 1 und 2. 8 + 2) gereinigt. Nach Entfernung des Elutionsmittels bleibt das Produkt als wachsartige Substanz zurück. Ausbeute: 71 mg (79%)
C₃₉H₅₈N₂O₃ (602.9)
¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.05–1.37 (m, 30H, –(CH₂)₁₅–), 1.46 (t, 3H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 1.69–1.89 (m, 2H, –CH₂–CH<), 2.38–2.50 (m, 2H, –CH₂–), 2.86–3.00 (m, 2H, –CH₂–), 3.97 (s, 3H, –CO–CH₃), 4.43 (q, 2H, –O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz), 5.75–5.81 (m, 1H, –CH₂–CH<), 7.08 (d, 1H, >CH–NH–CO–, J = 9.5 Hz), 7.10–7.18 (m, 6H, Arom.), 7.29–7.40 (m, 2H, Arom.), 7.79 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

B. 1-Methyl-3-[1-(3-phenylpropionylamino)octadecyl]indol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 32 C. Das Produkt bleibt nach Einengen der Etherphase als wachsartige Substanz zurück. Ausbeute: 42 mg (73%)
C₃₇H₅₄N₂O₃ (574.8)
¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, –CH₃, J = 7 Hz), 1.03–1.37 (m, 30H, –(CH₂)₁₅–), 1.89–2.08 (m, 2H, –CH₂–CH<), 2.43–2.55 (m, 2H, –CH₂–), 2.88 (t, 2H, –CH₂–, J = 7 Hz), 3.92 (s, 3H, –CO–CH₃), 5.04–5.10 (m, 1H, –CH₂–CH<), 6.26 (d, 1H, >CH–NH–CO–, J = 6 Hz), 7.04–7.14 (m, 6H, Arom.), 7.34 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.39 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.51 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

Beispiel 37

1-Methyl-3-(1-acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäure

A. 1-Methyl-3-(1-acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäureethylester

Darstellung aus 3-(1-Acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 34 A) gemäß Beispiel 35 A. Das Produkt wird jedoch durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1. 8 + 2 und 2.

9+1) gereinigt. Nach Entfernung des Elutionsmittels bleibt das Produkt als wachsartige Substanz zurück.
 Ausbeute: 70 mg (91%)
 $C_{32}H_{52}N_2O_3$ (512.8)
 1H -NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-CH_3$, J = 7 Hz), 1.03–1.42 (m, 30H, $-(CH_2)_{15}-$), 1.49 (t, 3H, $-O-CH_2-CH_3$, J = 7 Hz), 1.74–1.97 (m, 2H, $-CH_2-CH <$), 1.95 (s, 3H, $-CO-CH_3$), 3.97 (s, 3H, $> N-CH_3$), 4.49 (q, 2H, $-O-CH_2-CH_3$, J = 7 Hz), 5.76–5.82 (m, 1H, $-CH_2-CH <$), 7.15–7.20 (m, 2H, $> CH-NH-CO-$ und Arom.), 7.33–7.40 (m, 2H, Arom.), 7.85 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

B. 1-Methyl-3(1-acetylaminooctadecyl)indol-2-carbonsäure

Darstellung gemäß Beispiel 32 C. Das Produkt bleibt nach Einengen der Etherphase als Feststoff zurück.

Ausbeute: 33 mg (68%)

Schmp.: 134–137°C

$C_{30}H_{48}N_2O_3$ (484.7)

1H -NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-CH_3$, J = 7 Hz), 1.05–1.36 (m, 30H, $-(CH_2)_{15}-$), 1.99 (s, 3H, $-CO-CH_3$), 2.04–2.19 (m, 2H, $-CH_2-CH <$), 3.92 (s, 3H, $> N-CH_3$), 5.10–5.16 (m, 1H, $-CH_2-CH <$), 6.41 (d, 1H, $> CH-NH-CO-$, J = 6 Hz), 7.14 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.35 (t, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.40 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz), 7.68 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

Beispiel 38

1-Methyl-3-octadecylindol-2-carbonsäure

Die Mischung aus 94 mg (0.2 mmol) 1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 2 A), 2 ml absol. THF, 3 ml absol. Methylacetat, 40 mg $NaBH_4$ und 0.2 ml BF_3 -Ethylether-Komplex wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 2 ml Methanol (50%) rührt man weitere 15 min, verdünnt dann mit Wasser und extrahiert zweimal mit Ether. Die organischen Phasen werden eingeeengt und der erhaltene 1-Methyl-3-octadecylindol-2-carbonsäureethylester gemäß Beispiel 1 B verseift, wobei zur Extraktion der gebildeten Carbonsäure Ether anstatt CH_2Cl_2 verwendet wird. Das Produkt wird aus Methanol ausgefällt.

Ausbeute: 24 mg (26%)

Schmp.: 87–90°C

$C_{30}H_{49}NO_2$ (455.7)

1H -NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, $-CH_3$, J = 7 Hz), 1.11–1.39 (m, 28H, $-(CH_2)_{14}-$), 1.41 (quint, 2H, $-CH_2-$, J = 7 Hz), 1.68 (quint, 2H, $-CH_2-CH_2$ -Indolyl, J = 7 Hz), 3.15 (t, 2H, $-CH_2-CO$ -Indolyl, J = 7 Hz), 4.05 (s, 3H, $> N-CH_3$), 7.13–7.17 (m, 1H, Arom.), 7.36–7.41 (m, 2H, Arom.), 7.70 (d, 1H, Arom., J = 8 Hz)

Beispiel 39

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich anhand der Hemmung der Phospholipase A_2 bestimmen. Die verwendete Testmethode wurde bereits beschrieben (s. Lehr Matthias: In-vitro assay for the evaluation of phospholipase A_2 inhibitors using bovine platelets and HPLC with UV-detection. Pharm. Pharmacol. Lett. 1992, 2, 176–179).

Die Testsubstanzen wurden üblicherweise in DMSO, ggf. unter Erwärmen, gelöst. Bei Substanzen, die sich in diesem Lösungsmittel nicht lösten, wurde als Lösungsmittel die Mischung aus DMSO/0.05M ethanolischer NaOH (1+1) verwendet. Im letzteren Fall wurde abweichend von oben zitierter Vorschrift nicht die Thrombozytensuspension zur Testsubstanzlösung sondern umgekehrt die Testsubstanzlösung zur Thrombozytensuspension zupipettiert.

Die bei der Testung erfindungsgemäßer Verbindungen erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 5 aufgeführt. Für den bereits bekannten PLA_2 -Inhibitor N-(S)-Hexadecyl-2-pyrrolidincarboxamid (McGregor et al. US Patent 4792555) wurde mit dem verwendeten Testsystem der in Tabelle 6 angegebene Hemmwert erhalten.

Tabelle 5

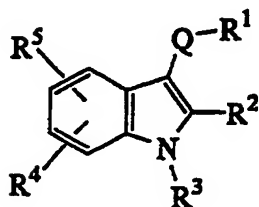
Verbindung von Beispiel Nr.	% Hemmung der PLA_2 bei 10 μM
2	61
5	62
6	63
9	82
10	79
11	76
12	75

Tabelle 6

Verbindung	% Hemmung der PLA ₂ bei 10 µM
N-(S)-Hexadecyl-2-pyrrolidincarboxamid	42

Patentansprüche

1. Substituierte Indolverbindungen der allgemeinen Formel:



worin

R¹ für X, Aryl oder —X-Aryl steht, wobei X eine C₁—C₁₉-Alkyl- bzw. C₂—C₁₉-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R⁶ und R⁷ substituierte Arylgruppe bedeutet;

R² für —COOH, —Y—COOH, —Tz, oder —Y—Tz steht, wobei Y eine C₁—C₈-Alkyl- bzw. C₂—C₈-Alkenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Tz 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl bedeutet;

R³ steht für ein Wasserstoffatom; für eine C₁—C₂₀-Alkyl- bzw. C₂—C₂₀-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann; für eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R⁸ und R⁹ substituierte Arylgruppe; für —Z-Aryl, wobei Z eine C₁—C₂₀-Alkyl- bzw. C₂—C₂₀-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R⁸ und R⁹ substituierte Arylgruppe bedeutet; für —Z—OR¹⁶, —Z—SR¹⁶ oder —Z—NHR¹⁶, wobei Z eine C₁—C₂₀-Alkyl- bzw. C₂—C₂₀-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, bedeutet;

Q steht für CO, CH₂ und CHNHCOR¹⁰, wobei R¹⁰ für W, Aryl oder —W-Aryl steht und W eine C₁—C₁₉-Alkyl- bzw. C₂—C₁₉-Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R¹¹ und R¹² substituierte Arylgruppe bedeutet; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² sind unabhängig voneinander gewählt aus:

- 1) Wasserstoff;
- 2) C₁—C₂₀-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann;
- 3) C₂—C₂₀-Alkenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann;
- 4) C₂—C₂₀-Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann;
- 5) Halogen;
- 6) —CF₃;
- 7) —CN;
- 8) —NO₂;
- 9) —OR¹³;
- 10) —SR¹³;
- 11) —COOR¹³;
- 12) —COR¹⁴;
- 13) —COCH₂OH;
- 14) —NHCOR¹³;
- 15) —NR³R¹³;
- 16) —NHSO₂R¹⁵;
- 17) —SOR¹³;
- 18) —SO₂R¹³;
- 19) —CONR¹³R¹³;
- 20) —SO₂NR¹³R¹³;
- 21) —OOCR¹⁴;
- 22) —OOCNR¹³R¹³;
- 23) —OOCOR¹³;
- 24) —(CH₂)_rOR¹⁶;
- 25) —(CH₂)_rSR¹⁶;
- 26) —(CH₂)_rNHR¹⁶;
- 27) —(CH₂)_sR¹⁷;
- 28) Perhalo-C₁—C₆-Alkenyl;

R^{13} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenyl- oder Alkynylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffheteroatom unterbrochen sein kann, oder $-(CH_2)_tR^{17}$;

R^{14} bedeutet jeweils unabhängig voneinander R^{13} , $-CF_3$, $-(CH_2)_uCOOH$ oder $-(CH_2)_uCOOR^{19}$;

R^{15} bedeutet jeweils unabhängig voneinander R^{13} oder CF_3 ;

R^{16} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder $-COR^{19}$;

R^{17} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Aryl, substituiert mit einer oder zwei R^{18} -Gruppen;

R^{18} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff- Halogen, C_1-C_{12} -Alkyl, C_1-C_{12} -Alkoxy, C_1-C_{12} -Alkylthio, C_1-C_{12} -Alkylsulfonyl, C_1-C_{12} -Alkylcarbonyl, $-CF_3$, $-CN$ oder NO_2 ;

R^{19} bedeutet jeweils unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

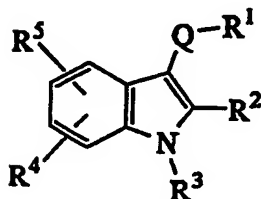
r ist 1 bis 20;

s und t sind jeweils unabhängig voneinander 0 bis 12;

u ist 0 bis 4;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester zur Anwendung in der Pharmazie.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel:



worin

R^1 für X, Aryl oder $-X$ -Aryl steht, wobei X eine C_1-C_{19} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenylgruppe und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^6 und R^7 substituierte Arylgruppe bedeutet;

R^2 für $-COOH$, $-Y-COOH$, $-Tz$, oder $-Y-Tz$ steht, wobei Y eine C_1-C_8 -Alkyl- bzw. C_2-C_8 -Alkenylgruppe und Tz 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl bedeutet;

R^3 steht für ein Wasserstoffatom; für eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{20} -Alkenylgruppe;

für eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^8 und R^9 substituierte Arylgruppe; für $-Z$ -Aryl, wobei Z eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{20} -Alkenylgruppe und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^8 und R^9 substituierte Arylgruppe bedeutet; für $-Z-OR^{16}$, $-Z-SR^{16}$ oder $-Z-NHR^{16}$, wobei Z eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{20} -Alkenylgruppe bedeutet;

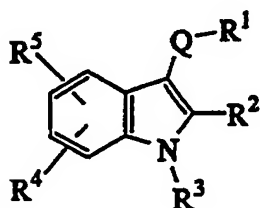
Q steht für CO, CH_2 und $CHNHCOR^{10}$, wobei R^{10} für W, Aryl oder $-W$ -Aryl steht und W eine C_1-C_{19} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenylgruppe und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^{11} und R^{12} substituierte Arylgruppe bedeutet;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} sind unabhängig voneinander gewählt aus:

- 1) Wasserstoff;
- 2) C_1-C_{20} -Alkylgruppe;
- 3) C_2-C_{20} -Alkenylgruppe;
- 4) C_2-C_{20} -Alkynylgruppe;
- 5) Halogen;
- 6) $-CF_3$;
- 7) $-CN$;
- 8) $-NO_2$;
- 9) $-OR^{13}$;
- 10) $-SR^{13}$;
- 11) $-COOR^{13}$;
- 12) $-COR^{14}$;
- 13) $-COCH_2OH$;
- 14) $-NHCOR^{13}$;
- 15) $-NR^{13}R^{13}$;
- 16) $-NH-SO_2R^{15}$;
- 17) $-SOR^{13}$;
- 18) $-SO_2R^{13}$;
- 19) $-CONR^{13}R^{13}$;
- 20) $-SO_2NR^{13}R^{13}$;
- 21) $-OOCR^{14}$;
- 22) $-OOCNR^{13}R^{13}$;
- 23) $-OOCOR^{13}$;
- 24) $-(CH_2)_rOR^{16}$;
- 25) $-(CH_2)_rSR^{16}$;
- 26) $-(CH_2)_rNHR^{16}$;
- 27) $-(CH_2)_sR^{17}$;
- 28) Perhalo- C_1-C_6 -Alkenyl;

R^{13} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenylgrup-

pe oder $-(CH_2)_tR^7$;
 R^{14} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, R^{13} , $-CF_3$, $-(CH_2)_uCOOH$ oder $-(CH_2)_uCOOR^{19}$;
 R^{15} bedeutet jeweils unabhängig voneinander R^{13} oder CF_3 ;
 R^{16} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder $-COR^{19}$;
 R^{17} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Aryl, substituiert mit einer oder zwei R^{18} -Gruppen;
 R^{18} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1-C_{12} -Alkyl, C_1-C_{12} -Alkoxy, C_1-C_{12} -Alkylthio, C_1-C_{12} -Alkylsulfonyl, C_1-C_{12} -Alkylcarbonyl, $-CF_3$, $-CN$ oder NO_2 ;
 R^{19} bedeutet jeweils unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 r ist 1 bis 20;
 s und t sind jeweils unabhängig voneinander 0 bis 12;
 u ist 0 bis 4;
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester zur Anwendung in der Pharmazie.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel:



worin R^1 für X, Aryl oder $-X$ -Aryl steht, wobei X eine C_1-C_{19} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenylgruppe und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^6 und R^7 substituierte Arylgruppe bedeutet;
 R^2 für $-COOH$ oder $-Y-COOH$, wobei Y eine C_1-C_8 -Alkylgruppe bedeutet;
 R^3 steht für ein Wasserstoffatom; für eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{20} -Alkenylgruppe; für eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^8 und R^9 substituierte Arylgruppe; für $-Z$ -Aryl, wobei Z eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{20} -Alkenylgruppe und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^8 und R^9 substituierte Arylgruppe bedeutet; für $-Z-OR^{16}$, wobei Z eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{20} -Alkenylgruppe bedeutet;
Q steht für CO, CH_2 und $CHNHCOR^{10}$, wobei R^{10} für W, Aryl oder $-W$ -Aryl steht und W eine C_1-C_{19} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenylgruppe und Aryl eine Arylgruppe oder eine mit den Resten R^{11} und R^{12} substituierte Arylgruppe bedeutet;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}$ und R^{12} sind unabhängig voneinander gewählt aus:

- 1) Wasserstoff;
- 2) C_1-C_{20} -Alkylgruppe;
- 3) C_2-C_{20} -Alkenylgruppe;
- 4) Halogen;
- 5) $-CF_3$;
- 6) $-CN$;
- 7) $-NO_2$;
- 8) $-OR^{13}$;
- 9) $-SR^{13}$;
- 10) $-COOR^{13}$;
- 11) $-COR^{14}$;
- 12) $-COCH_2OH$;
- 13) $-NHCOR^{13}$;
- 14) $-NR^{13}R^{13}$;
- 15) $-NHSO_2R^{15}$;
- 16) $-SOR^{13}$;
- 17) $-SO_2R^{13}$;
- 18) $-CONR^{13}R^{13}$;
- 19) $-SO_2NR^{13}R^{13}$;
- 20) $-OOCR^{14}$;
- 21) $-OOCNR^{13}R^{13}$;
- 22) $-OOCOR^{13}$;
- 23) $-(CH_2)_rOR^{16}$;
- 24) $-(CH_2)_sR^{17}$;
- 25) Perhalo- C_1-C_6 -Alkenyl;

R^{13} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C_1-C_{20} -Alkyl- bzw. C_2-C_{19} -Alkenylgruppe oder $-(CH_2)_tR^{17}$;

R^{14} bedeutet jeweils unabhängig voneinander, R^{13} , $-CF_3$, $-(CH_2)_uCOOH$ oder $-(CH_2)_uCOOR^{19}$;

R^{15} bedeutet jeweils unabhängig voneinander R^{13} oder CF_3 ;

R^{16} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder $-COR^{19}$;

R^{17} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Aryl, substituiert mit einer oder zwei R^{18} -Gruppen;

R^{18} bedeutet jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1-C_{12} -Alkyl, C_1-C_{12} -Alkoxy, C_1-C_{12} -Alkylthio, C_1-C_{12} -Alkylsulfonyl, C_1-C_{12} -Alkylcarbonyl, $-CF_3$, $-CN$ oder NO_2 ;

R¹⁹ bedeutet jeweils unabhängig voneinander C₁–C₆-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

r ist 1 bis 20;

s und t sind jeweils unabhängig voneinander 0 bis 12;

u ist 0 bis 4;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester zur Anwendung in der Pharmazie.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich:

1-Methyl-3-octanoylindol-2-carbonsäure

1-Methyl-3-decanoylindol-2-carbonsäure

1-Methyl-3-dodecanoylindol-2-carbonsäure

1-Methyl-3-tetradecanoylindol-2-carbonsäure

1-Methyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure

3-(2-Dodecyloxybenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

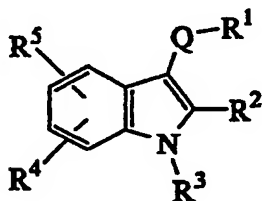
3-(3-Dodecyloxybenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

3-(4-Dodecyloxybenzoyl)-1-methylindol-2-carbonsäure

1-Hexyl-3-octadecanoylindol-2-carbonsäure.

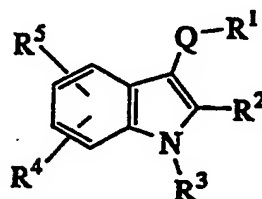
5. Verfahren zur Herstellung von substituierten Indolverbindungen gemäß Anspruch 1, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man

A) in eine Verbindung der allgemeinen Formel:



in der R³ für ein Wasserstoffatom steht und in der R¹, R², R⁴, R⁵ und Q den in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen entsprechen, in einer gegebenenfalls mehrstufigen Reaktion einen Rest R³ einführt, der den in Anspruch 1 für R³ angegebenen Bedeutungen entspricht. Gegebenenfalls kann sich dieser Reaktion eine Esterspaltung anschließen.

B) in eine Verbindung der allgemeinen Formel:



in der Q–R¹ für ein Wasserstoffatom steht und in der R², R³, R⁴ und R⁵ den in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen entsprechen, in einer gegebenenfalls mehrstufigen Reaktion einen Rest Q–R¹ einführt, der den in Anspruch 1 für Q–R¹ angegebenen Bedeutungen entspricht. Gegebenenfalls kann sich dieser Reaktion eine Esterspaltung anschließen.

6. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und/oder Zusatzstoffen.

7. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 6 zur Verwendung als Hemmstoff der Phospholipase A₂.

8. Verwendung von wenigstens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Prävention und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine erhöhte Aktivität der Phospholipase A₂ verursacht bzw. mitverursacht werden, wie zum Beispiel Entzündungen, Allergien, Asthma, Psoriasis und Endotoxinschock.

9. Verfahren zur Herstellung des pharmazeutischen Mittels nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in einer zur Verabreichung geeigneten Form bereitstellt, gegebenenfalls unter Verwendung üblicher pharmazeutischer Träger und/oder Zusatzstoffe.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.